



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 351 025**

⑫ Número de solicitud: 200901409

⑬ Int. Cl.:

C07D 261/20 (2006.01) **C07D 307/20** (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01) **C07D 205/12** (2006.01)

C07F 7/08 (2006.01)

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **12.06.2009**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **31.01.2011**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
31.01.2011

⑱ Solicitante/s: **CONSEJO SUPERIOR DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
Serrano, 117
28006 Madrid, ES**

⑲ Inventor/es: **Herrero Ruiz, David;
Noheda Marín, Pedro;
Benito Arenas, Raúl;
Tabares Cantero, Nuria y
Lozano Gordillo, Luis Miguel**

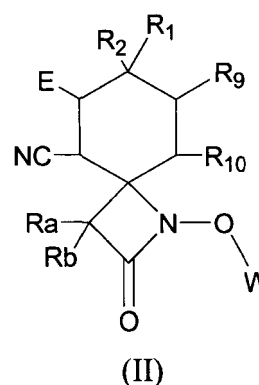
⑳ Agente: **Arias Sanz, Juan**

㉑ Título: **Síntesis de intermedios de la TTX.**

㉒ Resumen:

Síntesis de intermedios de la TTX.

La invención proporciona intermedios útiles para la síntesis de TTX y análogos de la misma, así como procedimientos para la síntesis de los mismos. Los compuestos de la invención proporcionan acceso de forma flexible a distintos análogos de TTX.



ES 2 351 025 A1

DESCRIPCIÓN

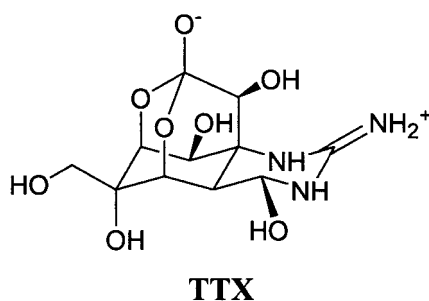
Síntesis de intermedios de la TTX.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la síntesis de intermedios de la TTX y sus análogos.

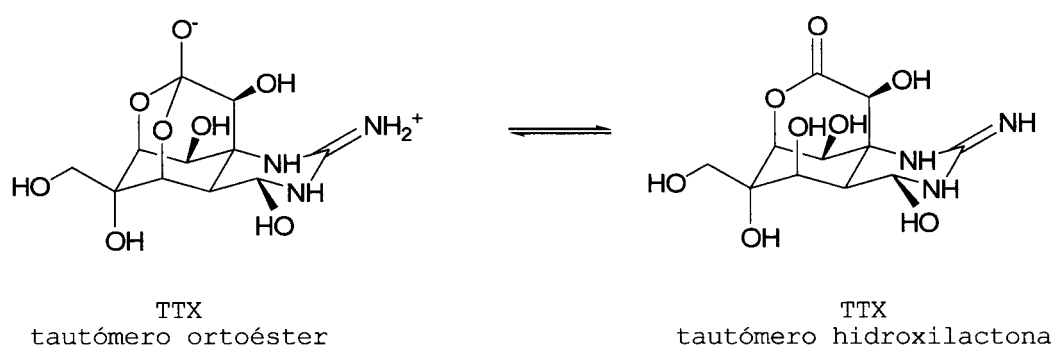
10 **Antecedentes de la invención**

La tetrodotoxina (TTX), octahidro-12-(hidroximetil)-2-imino-5,9:7,10a-dimetano-10aH-[1,3]dioxocino[6,5-d]pirimidin-4,7,10,11,12-pentol, es una potente neurotoxina que se une selectivamente a las proteínas del canal de sodio inhibiendo su función en la membrana celular. La tetrodotoxina se aisló por primera vez en 1909 de los ovarios del pez globo, y se llamó así por la familia del pez globo "Tetraodontidae". A pesar de ser una molécula pequeña, tiene una estructura extremadamente compleja caracterizada por un esqueleto de dioxadamantano, un resto de guanidina que es parte de un hemiaminal y un puente ortoácido.



También hay que destacar que la TTX normalmente está presente como una mezcla de dos posibles tautómeros: un ortoéster y una hidroxilactona (Esquema 1). La relación de ambos tautómeros depende del medio en el que está presente la TTX.

Esquema 1



Debido a su estructura nueva y la alta densidad de grupos funcionales, sólo después de muchos esfuerzos Hirata-Goto y col. (Goto, T.; Kishi, Y.; Takahashi, S.; Hirata, Y., *Tetrahedron* **1965**, 21, 2059-2088), Tsuda y col. (Tsuda, K.; Ikuma, S.; Kawamura, M.; Tachikawa, K.; Sakai, K.; Tamura, C.; Amakasu, O., *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, 12, 1357-1374) y Woodward y col. (Woodward, R. B., *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 49-74; Woodward, R. B.; Gougoutas, J. Z., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5030) llegaron de forma independiente a la misma estructura en 1964. Finalmente la stereoquímica absoluta se determinó de modo inequívoco en 1970 por análisis cristalográfico por rayos X de su derivado (Furusaki, A.; Tomie, Y.; Nitta, I., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 3325-3331).

La tetrodotoxina bloquea la difusión de sodio por el canal de sodio, evitando la despolarización y propagación de los potenciales de acción en las células nerviosas. El sitio de unión entre el canal de Na y la TTX es extremadamente

fuerte ($K_d = 10^{-10}$ nM). Por lo tanto es una herramienta esencial en los estudios farmacológicos relacionados con las proteínas del canal de sodio.

Además, la tetrodotoxina, debido a sus propiedades analgésicas, es un fármaco nuevo prometedor, candidato en el campo del tratamiento del dolor.

La extracción y purificación de la TTX natural es complicada y depende de la disponibilidad de la fuente animal adecuada. Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar grandes cantidades de tetrodotoxina y sus análogos, y los investigadores buscan nuevas síntesis baratas y eficaces. Hasta ahora sólo se han descrito unas pocas síntesis totales (Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H.; *Tetrahedron Lett.* **1970**, 59, 5127-5128; Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H.; Tanino, H.; Sugiura, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9217-9219; Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H.; Tanino, H.; Sugiura, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9219-9220; Kishi, Y.; Nakatsubo, F.; Aratani, M.; Goto, T.; Inoue, S.; Kakoi, H.; Tanino, H.; Sugiura, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9220-9221), Isobe y col. en enero de 2003 (Isobe, M. y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 8798-8805). Dubois y col. en junio de 2003 (Du Bois, J.; Hinman, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11510-11511), e Isobe y col. han descrito una síntesis asimétrica total adicional que comprende 62 etapas y un rendimiento global de aproximadamente 1% a partir del producto intermedio de metilo vinílico (Isobe, M.; Urabe, D.; Nishikawa, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4782-4785). Se han descrito mejoras adicionales del mismo autor en 2006 (Isobe, M.; Urabe, D.; Nishikawa, T.; Urabe, D. *Chem. Asian. J.* **2006**, 1-2, 125-135).

Para el propósito de la presente invención "análogos de TTX" son los descritos en el documento US 5.846.975 (incluido en el presente documento por referencia). De la línea 40 de la columna 3 a la línea 40 de la columna 6 el documento US 5.846.975 describe una fórmula general de análogos de TTX conocidos, por ejemplo anhidrotetrodotoxina, tetrodaminotoxina, metoxitetrodotoxina, etoxitetrodotoxina, desoxitetrodotoxina y ácido tetrodónico, 6-epi-tetrodotoxina, 11-desoxitetrodotoxina así como los derivados de TTX de tipo hemiacetal (p. ej. 4-epi-TTX, 6-epi-TTX, 11-desoxi-TTX, 4-epi-11-desoxi-TTX, TTX-8-O-hemisuccinato, chiriquitoxina, 11-nor-TTX-6(S)-ol, 11-nor-TTX-6(R)-ol, 11-nor-TTX-6,6-diol, 11-oxo-TTX y ácido TTX-11-carboxílico), los derivados de TTX de tipo lactona (p. ej. 6-epi-TTX (lactona), 11-desoxi-TTX (lactona), 11-nor-TTX-6(S)-ol (lactona), 11-nor-TTX-6(R)-ol (lactona), 11-nor-TTX-6,6-diol (lactona), 5-desoxi-TTX, 5,11-didesoxi-TTX, 4-epi-5,11-didesoxi-TTX, 1-hidroxi-5,11-didesoxi-TTX, 5,6,11-tridesoxi-TTX y 4-epi-5,6,11-tridesoxi-TTX) y los análogos de TTX de tipo 4,9-anhidro (p. ej. 4,9-anhidro-TTX, 4,9-anhidro-6-epi-TTX, 4,9-anhidro-11-desoxi-TTX, 8-O-hemisuccinato de 4,9-anhidro-TTX, 11-O-hemisuccinato de 4,9-anhidro-TTX). Los análogos típicos de TTX tienen solo 1/8 a 1/40 de la toxicidad de TTX en ratones, basado en bioensayo en ratones. Se ha observado que estos derivados producen una acción conjunta y no interaccionan de forma adversa.

Además, Isobe ha descrito la síntesis de diferentes análogos no naturales de la tetrodotoxina siguiendo estrategias similares a las descritas para la tetrodotoxina. Concretamente, Isobe y col. han descrito la síntesis de la (-)-5,11-didesoxitetrodotoxina (Isobe, M.; Asai, M.; Ohayabu, N.; Yamamoto, N.; Nishikawa, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3081-3084), (-)-8,11-didesoxitetrodotoxina (Isobe, M.; Asai, M.; Iwabuchi, T.; Yoshida, K.; Urabe, D.; Nishikawa, T. *Org. Lett.* **2002**, 16, 2679-2682; Isobe, M.; Asai, M.; Iwabuchi, T.; Yoshida, K.; Urabe, D.; Nishikawa, T., *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 452-462) y 11-desoxitetrodotoxina (Isobe, M.; Asai, Nishikawa, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7847-7852).

Sato y col. han descrito una síntesis total racémica de la tetrodotoxina a partir de mio-inositol con aproximadamente 0,14% de rendimiento global después de 40 etapas (Sato, K.; Akai, S.; Sugita, N.; Ohsawa, T.; Kogure, T.; Shoji, H.; Yoshimura, J., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7496-7504).

Finalmente, Sato y col. han descrito recientemente una síntesis total asimétrica de la tetrodotoxina a partir de D-glucosa con aproximadamente 0,13% de rendimiento global después de 40 etapas (Sato, K.; Akai, S.; Shoji, H.; Sugita, N.; Yoshimura, J., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1234-1242).

Además, se pueden revisar discusiones adicionales en relación con diferentes procedimientos sintéticos para la tetrodotoxina y sus análogos en Koert, U. T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5572-55769.

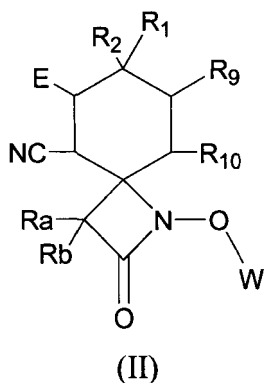
En la solicitud internacional PCT/EP2008/051653 se describen derivados de 1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona-5,7-carbolactona y 5,7-protegido-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona.

En la solicitud internacional PCT/EP2005/005149 se preparan las lactamas hidroxiladas que sirven como material de partida para los derivados de la presente invención.

En vista de todo lo anterior es necesario proporcionar una síntesis alternativa barata y eficaz de la tetrodotoxina y análogos de la misma, que se puedan usar para la producción industrial de cantidades suficientes de estos compuestos. Además, mediante nuevas estrategias sintéticas estarán fácilmente disponibles análogos nuevos con propiedades biológicas y farmacológicas útiles.

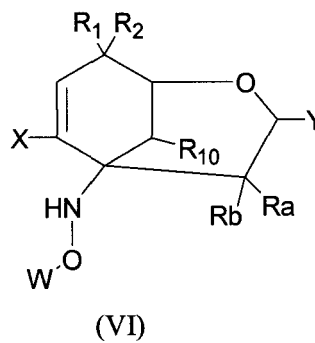
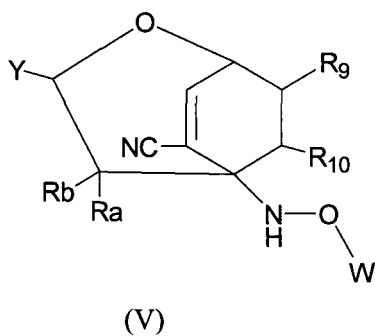
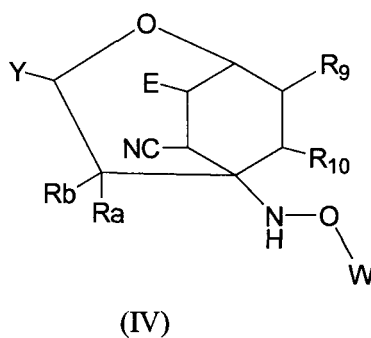
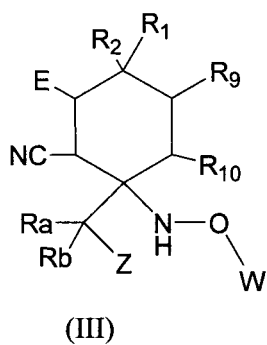
Resumen de la invención

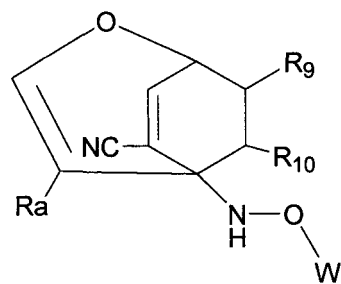
En sus continuos esfuerzos por encontrar una síntesis industrialmente viable, los autores de la invención han encontrado que los intermedios de la invención son productos intermedios prometedores para la síntesis de TTX y análogos de la misma. Por lo tanto, un primer aspecto de la invención se dirige a un compuesto de fórmula (II), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,



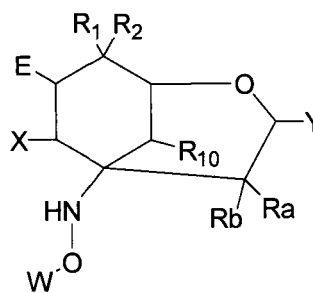
La preparación de los compuestos de fórmula (II) permite funcionalizar de forma eficiente las posiciones 4a y 5 de la TTX, al tiempo que introduce el carbono 4.

Adicionalmente, abre la puerta a la síntesis de intermedios más avanzados en la síntesis de TTX, como son los compuestos de fórmula (III), (IV), (V), (VI), (VII) y (VIII), cada uno de los cuales constituye un aspecto adicional de la invención. (III) (IV) (V) (VI) (VII) (VIII) (IX)

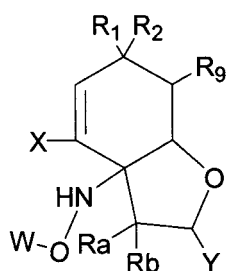




(VII)



(VIII)



(IX)

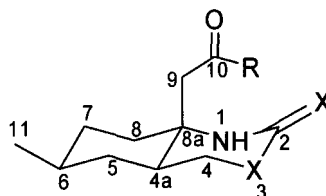
Aspectos adicionales de la invención son los procedimientos de síntesis de dichos compuestos de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX), así como su uso como intermedios en la síntesis de TTX y análogos de la misma. Estos compuestos, así como sus realizaciones más particulares, se denominan a lo largo de la presente invención “compuestos de la invención”.

Estos intermedios constituyen intermedios avanzados en la síntesis de TTX. Adicionalmente, la síntesis permite obtener también análogos de la TTX, mediante la modificación de las diferentes posiciones de una forma flexible. Métodos similares a los descritos en otros documentos citados más arriba (por ejemplo, en las publicaciones de Sato o Isobe) permiten construir el ortoéster y el anillo de guanidinio a partir de los compuestos de la invención.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Salvo en los ejemplos, la numeración seguida para designar las posiciones en los compuestos de la invención ha sido la siguiente:



En el presente documento los siguientes términos tienen los significados indicados:

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene saturación, que tiene 1-12, preferiblemente de uno a ocho, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.

“Alqueno” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos una insaturación, que tiene 2-12, preferiblemente de dos a ocho, preferiblemente de dos a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo.

ES 2 351 025 A1

“Alquiliden” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene 1-12, preferiblemente de uno a ocho, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace doble, p. ej., metilen ($=CH_2$) o etiliden ($=CHCH_3$).

“Alquinilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, conjugado o no, que tiene de dos a doce, preferiblemente de dos a ocho, preferiblemente de dos a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, tales como $-CCH$, $-CH_2CCH$, $-CCCH_3$, $-CH_2CCCH_3$, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo.

“Arilo” o “Ar” se refiere a un radical hidrocarbonado aromático tal como fenilo, naftilo o antracilo.

“Arilalquilo” se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo, tal como bencilo y fenetilo.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada cíclico que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene saturación, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, unido al resto de la molécula por un enlace sencillo.

“Alcoxilo” se refiere a un radical de fórmula $-Oalquilo$, p. ej. metoxi, etoxi, propoxi, etc.

“Ariloxilo” se refiere a un radical de fórmula $-Oarilo$.

“Heterociclilo” se refiere a un anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno a más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para el propósito de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos heterociclos incluyen, pero no se limitan, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano.

“Amino” se refiere a un radical de fórmula $-NH_2$, $-NHR'$, $-NR''R'''$, en las que R' y R''' representan de forma independiente un grupo seleccionado del grupo constituido por alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y arilalquilo sustituido o no sustituido.

“Grupo protector de hidroxilo” se refiere a un grupo que bloquea la función OH para reacciones posteriores y que se puede eliminar en condiciones controladas. Los grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica y son grupos protectores representativos:

- éteres de sililo de fórmula $-Si(R')_3$, tales como éter de trimetilsililo, éter de trietilsililo, éter de *tert*-butildimetilsililo, éter de *tert*-butildifenilsililo, éter de tri-isopropilsililo, éter de dietilisopropilsililo, éter de texildimetilsililo, éter de trifenilsililo, éter de di-*tert*-butilmetilsililo;

- éteres de alquilo y arilalquilo tales como éter de metilo, éter de *tert*-butilo, éter de bencilo, éter de p-metoxibencilo, éter de 3,4-dimetoxibencilo, éter de tritilo; éter de alilo;

- éteres de alcoximetilo y ariloxilo de fórmula $-CH_2-O-R'$, tales como éter de metoximetilo, éter de 2-metoxietoximetilo, éter de benciloximetilo, éter de p-metoxibenciloximetilo, éter de 2-(trimetilsilil)etoximetilo; tetrahidropiranilo y éteres relacionados; éter de metiltiometo;

- ésteres de fórmula $-C(=O)R'$, tales como éster acetato, éster benzoato, éster pivalato, éster metoxiacetato, éster cloroacetato, éster levulinato;

- Carbonatos de fórmula $-C(=O)-O-R'$, tales como carbonato de bencilo, carbonato de p-nitrobencilo, carbonato de *tert*-butilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbonato de alilo; y

- sulfatos tales como $SO_3.py$.

En todas las fórmulas anteriores R' representa un grupo seleccionado del grupo constituido por alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y arilalquilo sustituido o no sustituido. Se pueden encontrar ejemplos adicionales de grupos protectores de hidroxilo en libros de referencia tales como Greene and Wuts “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2007.

“Grupo protector de amino” se refiere a un grupo que bloquea la función NH_2 para reacciones posteriores y que se puede eliminar en condiciones controladas. Los grupos protectores de amino son bien conocidos en la técnica y son

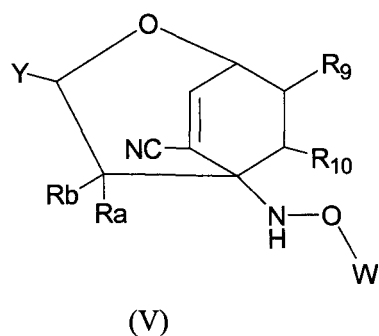
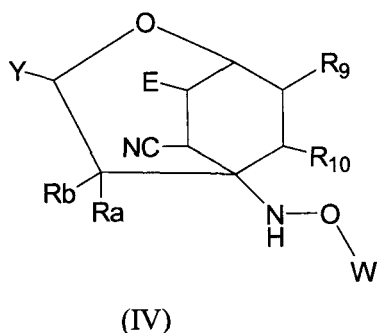
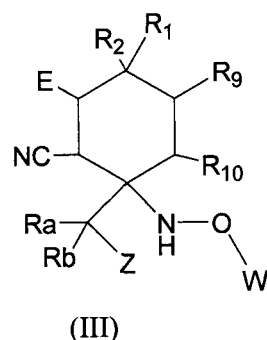
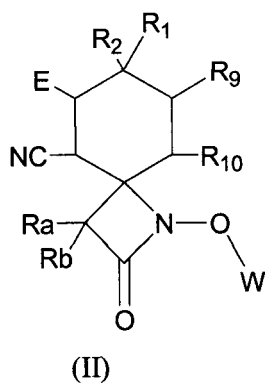
grupos protectores representativos los carbamatos, p. ej., carbamatos de fórmula $-C(=O)OR'$; amidas, p. ej. amidas de fórmula $-C(=O)R'$, tales como acetatos sustituidos o no sustituidos; o restos sililo de fórmula $-Si(R')_3$; en la que R' es tal y como se define anteriormente. También pueden servir como grupos protectores de amino restos alquilo diferentes. Dichos grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como

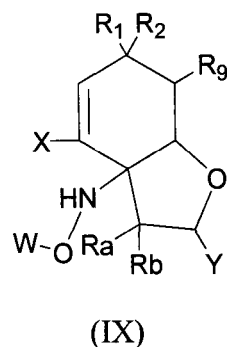
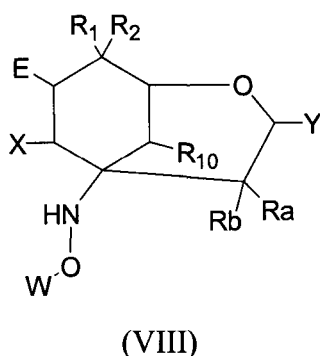
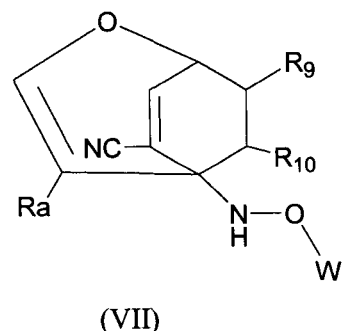
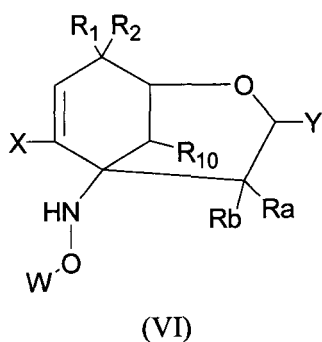
- 5 halógeno, hidroxilo, alcoxilo, éteres de alquinoximetilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio. Se pueden encontrar ejemplos adicionales de grupos protectores de amino en libros de referencia tales como Greene and Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2007.
- 10 Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención, se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, p. ej., halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanilo tal como un alcanilo C_{1-6} tales como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluidos los grupos que tienen de 1 a 12
- 15 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; grupos alquenilo y alquinilo incluidos grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a 12 carbonos o de 2 a 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces con oxígeno y de 1 a 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tales como fenoxi; grupos alquiltio incluidos los restos que tienen uno o más enlaces
- 20 tioéter y de 1 a 12 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo incluidos los restos que tienen uno o más enlaces sulfinilo y de 1 a 12 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluidos los restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a 12 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como los grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a 12 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, en particular fenilo o naftilo y arilalquilo tal como bencilo. Salvo que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

25 Salvo que se exponga lo contrario, se entiende que los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos en un isótopo. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

Compuestos de la invención

35 Tal y como se indica anteriormente, aspectos de la presente invención son los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX), estereoisómeros, sales o solvatos de los mismos, (II) (III) (IV) (V) (VI) (VII) (VIII) (IX)





en las que

R_1 se selecciona de hidrógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido y $NReRf$, en el que Re y Rf se selecciona cada uno de forma independiente de H, OH, OPr, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido y halógeno;

R_2 se selecciona de hidrógeno, OH, u OPr; o

R_1 y R_2 juntos forman un grupo seleccionado de =O, alquiliden y $-CH_2-O-Pr-O-$;

E se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, $-SeR_{13}$, $-O-NR_{13}$, $-SR_{14}$, $PO(O-\text{alquilo})_2$ y $PO(O-\text{arilo})_2$, en donde

R_{13} se selecciona del grupo que consiste en arilo y alquilo;

R_{14} se selecciona del grupo que consiste en arilo, alquilo, $-PO(O-\text{alquilo})_2$, $PO(O-\text{arilo})_2$, $-C(=O)O-\text{alquilo}$ y $-C(=O)O-\text{arilo}$;

R_9 y R_{10} se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, OH, OPr y =O; o juntos forman un grupo $-O-Pr-O-$;

W se selecciona del grupo constituido por -H, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y alqueno sustituido o no sustituido;

Ra y Rb se selecciona cada uno de forma independiente de H, OH, OPr, Se-arilo, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido y halógeno;

Pr es un grupo protector de hidroxilo;

Z es $-COOH$ o $-CHR_4R_5$, en donde R_4 es hidrógeno, y R_5 es OH o OPr; o R_4 y R_5 juntos forman =O;

X es $-C(=O)$ o $-CN$;

Y se selecciona del grupo que consiste en $-OR_6$, $-SR_6$, Se-arilo, $-N(R_6)_2$, $-N(R_6)_3$ y $-NHR_7$,

en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

R_7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo, O-(C=O)-alquilo, O-(C=O)-arilo y O-(C=O)- arilalquilo.

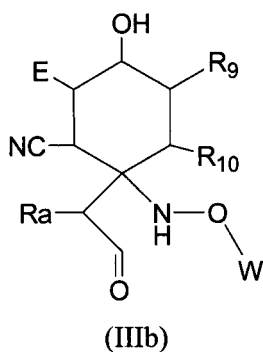
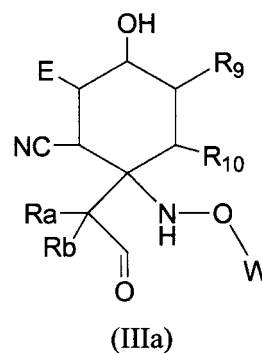
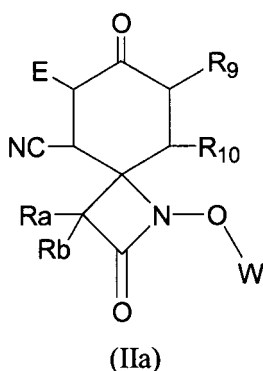
Los compuestos de la invención son productos intermedios especialmente interesantes para la síntesis de TTX, proporcionando una ruta flexible a sus distintos análogos.

La invención también proporciona sales de los compuestos de la invención con ácidos inorgánicos y orgánicos biológica y farmacológicamente aceptables, de los cuales son ejemplos no limitantes los sulfatos; sales de halohidrato; fosfatos; sulfonatos de alcano inferior; arilsulfonatos; sales de ácidos mono, di o tribásicos C_1 - C_{20} alifáticos que pueden contener uno o más dobles enlaces, un núcleo de arilo u otros grupos funcionales tales como hidroxilo, amino o ceto; sales de ácidos aromáticos en las que el núcleo aromático puede estar o no sustituido con grupos tales como hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, mono o di-(alquil inferior)-amino-sulfonamido. También están incluidos dentro del alcance de la invención las sales cuaternarias del átomo de nitrógeno terciario con haluros o sulfatos de alquilo inferior, y derivados oxigenados del átomo de nitrógeno terciario, tales como N-óxidos. Cuando se preparan formulaciones de dosificación, los expertos en la técnica seleccionarán las sales farmacéuticamente aceptables.

El término "solvato" de acuerdo con esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención, que tiene otra molécula (lo más probable un disolvente polar) unido al mismo por un enlace no covalente. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, p. ej., metanolato.

La presente invención también comprende los distintos estereoisómeros de los compuestos de la invención. Un "estereoisómero" en la presente solicitud de patente hace referencia a compuestos formados por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables.

Realizaciones particulares de los compuestos de la invención los constituyen los compuestos de fórmula (IIa), (IIIb), (IIIc), estereoisómeros, sales o solvatos de los mismos (IIa) (IIIa) (IIIb)



en las que E , R_9 , R_{10} , R_a , R_b y W son tal y como se han definido anteriormente.

De acuerdo con una realización particular W es arilalquilo, preferiblemente W es CRcRd-arilo, en el que Rc y Rd se selecciona cada uno de forma independiente de H, OH, OPr, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido y halógeno. En una realización particular Rc es distinto de hidrógeno y Rd es hidrógeno. De acuerdo con una realización adicional Rc y Rd son ambos hidrógeno.

De acuerdo con una realización particular Ra es hidrógeno y Rb se selecciona del grupo que consiste en halógeno, preferiblemente bromo, OH, OPr y Se-arilo. En otra realización Ra y Rb son ambos hidrógeno.

De acuerdo con una realización particular, Y se selecciona de OH, alcoxilo, amonio y -NH(O-(C=O)-arilo).

De acuerdo con una realización particular, E es bromo o yodo, preferiblemente bromo.

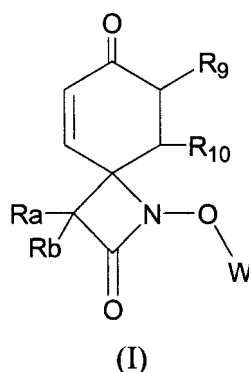
De acuerdo con una realización particular, R₉ y R₁₀ juntos forman un grupo de fórmula -O-Si(R₁₁R₁₂)-O-Si(R₁₁R₁₂)-O-, en los que R₁₁ y R₁₂ se seleccionan de forma independiente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido.

De acuerdo con una realización particular, R₁ es alquilo-OPr. De acuerdo con otra realización particular, R₁ y R₂ juntos forman =O, alquiliden o -CH₂-O-Pr-O-. En otra realización particular R₁ es hidrógeno y R₂ es OH o OPr.

En una realización particular, X es CN.

Síntesis de los compuestos de la invención

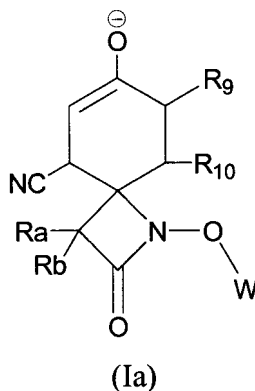
Un aspecto de la presente invención es un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (II), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, que comprende una secuencia A que comprende (ai) reaccionar un compuesto de fórmula (I) en presencia de una fuente de ión cianuro, y (aii) reaccionar el intermedio obtenido en presencia de un electrófilo, o una secuencia B que comprende (bi) reaccionar un compuesto de fórmula (I) en presencia de electrófilo, y (bii) reaccionar el intermedio obtenido en presencia de una fuente de ión cianuro



en la que R₉, R₁₀, Ra, Rb y W son tal y como se han definido anteriormente.

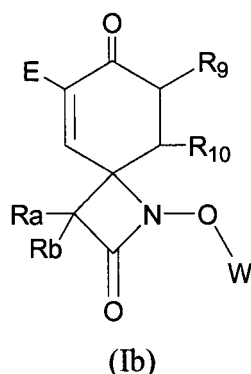
Los procedimientos para obtener los compuestos de fórmula (I), materiales de partida de la presente invención, se describen en las solicitudes de patente PCT/EP2005/005149 y PCT/EP2005/005146, de los mismos inventores.

En la secuencia A la etapa (ai) proporciona una adición de Michael sobre la posición 4a del anillo de ciclohexenona del compuesto de fórmula (I). Como resultado de dicho ataque, se produce el enolato intermedio de fórmula (Ia)



El electrófilo se puede añadir directamente sobre el medio de reacción tras la reacción con la fuente de ión cianuro, sin necesidad de aislar dicho enolato intermedio de fórmula (Ia). Alternativamente, dicho enolato puede atraparse y aislarse antes de su reacción con el electrófilo.

En la secuencia B se añade primero el electrófilo, para proporcionar el correspondiente derivado de la posición 5 (Ib)



Después se produce la adición de Michael con el ión cianuro sobre dicho derivado. De acuerdo con una realización particular, el derivado de fórmula (Ib) se aísla y luego se somete a la reacción (bii) en presencia de una fuente de ión cianuro. De acuerdo con una realización particular, la reacción (bi) se realiza también en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica tal como una trialkilamina (p. ej. trietilamina).

La fuente de ión cianuro necesaria para la reacción se puede obtener de diferentes fuentes que conoce el experto en la técnica. Por ejemplo, dichas fuentes se pueden seleccionar de los siguientes sistemas de reactivos: Ph_3P /azodicarboxilato de dietilo (DEAD)/alcohol/cianhidrina de acetona (*Synth. Com.* **1995**, 25, 1545-1550; *Synth. Com.* **1993**, 23, 2481-2484).

Otras fuentes del anión cianuro se basan en sistemas reactivos que comprenden NaCN. Las condiciones ya descritas en la técnica comprenden una mezcla de NaCN con uno de los siguientes sistemas de reacción: DMSO o nBu_4NCN /DMF/calor (*J. Med. Chem.* **1991**, 56, 3009-3016; *J. Med. Chem.* **1966**, 31, 2933-2941), DMSO/calor (*J. Med. Chem.* **2001**, 44, 94-104; *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, 7, 1967-1972), Bu_4NCN /DMSO/calor (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 841-846), DMF/calor (*Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 3357-3358; *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4195-4210), $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$ (*J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1982**, 7, 404-406) o condiciones en las que está presente el bicarbonato de sodio, tales como $\text{NaCN}/\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}/\text{t.a.}$, $\text{NaCN}/\text{NaHCO}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{t.a.}$ o $\text{NaCN}/\text{NaHCO}_3/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (*J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2721-2727; *Carbohydrate Research* **1991**, 216, 399-411; *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4636-4647; *Carbohydrate Research* **1991**, 216, 399-411). También, NaCN en presencia de 1-metil-1H-pirrol proporciona el anión cianuro deseado.

En otra realización, la reacción se puede desarrollar en presencia de KCN (*J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4677-4680). Las condiciones ya descritas en la técnica comprenden una mezcla de KCN con uno de los siguientes sistemas de reacción: $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ (*Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 6259-6262), THF/t.a. (*Carbohydrate Research* **1994**, 254, 133-140) o $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{t.a.}$, con o sin NaHCO_3 (*J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* **1985**, 1067-1072).

En otra realización, la reacción se puede desarrollar en presencia de LiCN. Las condiciones ya descritas en la técnica comprenden una mezcla de LiCN con uno de los siguientes sistemas de reacción: $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{THF}/\text{t.a.}$ (*Synthesis*, **1986**, 12, 1054-1055), DMF/ $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$ (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1897-1900), cianofosfonato de dietilo/THF/t.a. (*Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 4620-4628; *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 3681-3684) o DMF (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2417-2419).

El cianuro de cobre también es una fuente de anión cianuro útil ($\text{CuCN}/\text{HNaCO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{EtO}_2$; *Tetrahedron*. **1988**, 44, 4895-4904).

En otra realización, la reacción se puede desarrollar en presencia de HCN. Las condiciones ya descritas en la técnica comprenden una mezcla de HCN con uno de los siguientes sistemas de reacción: Piridina/t.a. (*J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* **1994**, 1067-1072), $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/0^\circ\text{C}$ (*Carbohydrate Research* **1986**, 155, 236-246) o la generación *in situ* de HCN mezclando $\text{Zn}(\text{CN})_2$ y AlCl_3 (*Tetrahedron Asymmetry*, **1990**, 1, 187-198).

Por lo tanto, de acuerdo con una realización, el reactivo que proporciona un anión cianuro tiene una fórmula MCN, en la que M es litio, potasio, sodio o cobre.

Los cianuros de trialquilsililo también son fuentes de aniones cianuro muy extendidas (*J. Org. Chem.* **2003**, 3094-3103; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 5822-5823; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1988**, 2305-2307). Las condiciones ya descritas en la técnica comprenden una mezcla de cianuro de trialquilsililo con uno de los siguientes sistemas de reacción: TMSCN/DABCO o TMSCN/(DHQ)₂AQN (*J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9900-9901), TMSCN/BF₃/CH₂Cl₂/t.a. o TMSCN/BF₃·Et₂O/CH₂Cl₂/t.a. (*Tetrahedron Letters*, **1990**, 31, 71-74; *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 71-74; *Tetrahedron Letters*, **1990**, 31, 71-74; *Carbohydrate Resarch* **1994**, 258, 77-86), TMSCN/éter corona/KCN(cat)/tolueno/-30°C (*J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4577-4579; *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35, 7901-7904), TMSCN/amina/CH₂Cl₂/0°C (*Chemistry Letters*, **1991**, 125, 537-540), TMSCN/I₂/20-30°C (*Tetrahedron* **2000**, 35, 6533-6540), TMSCN/ZnI₂/calor (*Tetrahedron Asimmetry*, **1994**, 9, 805-816), TMSCN/CaO/Tolueno/-40°C (*J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1991**, 15, 1035-1036), TMSCN/Ph₃P(cat)/CH₂Cl₂ (*Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 2757-2760), TMSCN/ácido de Lewis (*Tetrahedron Letters*, **1983**, 39, 967-974), TMSCN/catalizador (*Tetrahedron* **2001**, 57, 771-779); TMSCN/ZnI₂(cat) (*Tetrahedron* **1994**, 50, 2821-2830), TBDMSCN/ZnI₂/CH₂Cl₂ (*J. Org. Chem.* **1993**, 58, 159-164; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 997-1008), (alquil)₃SiCN/LiCl(cat)/sin disolvente (*J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6530-6532).

De acuerdo con una realización adicional, los reactivos que proporcionan un anión cianuro son un cianuro de dialquilaluminio de fórmula (alquil)₂-Al-CN o un cianuro de trialquilsililo de fórmula (alquil)₃Si-CN, que están disponibles en el comercio.

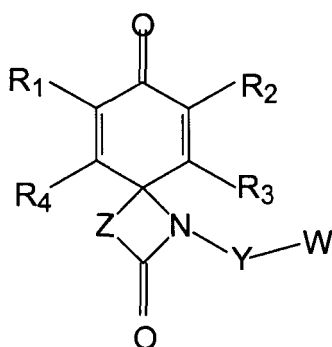
De acuerdo con una realización preferida, la reacción procede en presencia de TMSCN o Et₂AlCN.

De acuerdo con una realización particular, electrófilos útiles para la preparación de los compuestos de fórmula (II) se seleccionan del grupo que consiste en R₁₃-S-SR₁₃, por ejemplo, Me-S-S-Me (Yadav, V. K.; Babu, K. G.; Parwez, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3866-3874), o Ph-S-S-Ph (Morel, G.; Marchand, E.; Foucaud, A. *Synthesis* **1980**, 11, 918-921); R₁₃-S-SO₂-R₁₃, por ejemplo, Ph-S-SO₂-Ph (Lythgoe, B.; Waterhouse, I.; *J. Chem. Soc. P. T. 1* **1979**, 2429-2436); Cl-S-PO(O-alquilo)₂, por ejemplo, Cl-S-PO(OEt)₂ (Dybowski, P.; Skowronska, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4385-4388); Cl-S-C(=O)O-alquilo, por ejemplo, MeO-CO-S-Cl (Sanemitsu, Y.; Kawamura, S.; Tanade, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1053-1056); Cl-PO(O-alquilo)₂, por ejemplo, Cl-PO(OEt)₂ (Kandil, A. A.; Porter, T. M.; Slessor, K. N. *Synthesis* **1987**, 4, 411-413); ONR₁₃, por ejemplo, Ph-NO (Momiyama, N.; Yamamoto, H.; *Org. Lett.* **2002**, 21, 3579-3582); BrSeR₁₃, por ejemplo, BrSePh (Rollinson, S. W.; Amos, R. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4114-4125), o BrSeMe (Aoki, I.; Nishibayashi, U.; Sakae, U. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1995**, 68, 337-340); R₁₃Se-SeR₁₃, por ejemplo, Ph-Se-Se-Ph (Wovkulich, P. M.; Baggilim, E. G.; Hennessy, B. M.; Uskokovic, M. R. *Heterocycles* **1993**, 35, 791-806). Las citas entre paréntesis indican una referencia en la que se describen posibles condiciones de reacción para la utilización de los reactivos. Otras condiciones pueden encontrarse en libros de referencia como "Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structures", March, J., fourth edition, Wiley-interscience.

Así pues, los diferentes compuestos intermedios de la invención y los materiales de partida se pueden preparar usando un conjunto básico de reacciones sencillas que permiten la protección y funcionalización de las diferentes posiciones de una forma muy específica. Estos procedimientos se explicarán a continuación. A lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones las configuraciones dadas son solamente configuraciones relativas.

Los derivados enantioméricamente puros de los compuestos de la invención se pueden preparar usando materiales de partida o reactivos (por ejemplo, dihidroxilación de Sharpless o epoxidación de un doble enlace) que tienen la rotación óptica opuesta. Además, las técnicas convencionales para separar diastereoisómeros y enantiómeros son conocidas en general por los expertos en la técnica.

Como se ha mencionado antes, los materiales de parida de la presente invención se pueden obtener por procedimientos descritos en los documentos PCT/EP2005/005149 y/o PCT/EP2005/005146. Los productos intermedios clave descritos en el documento PCT/EP2005/005146 son benzodienonas con la siguiente fórmula



en la que la sustitución en la posición Z puede crear un centro estereogénico. En el documento PCT/EP2005/005146 una realización preferida es aquella en la que Z es -CRArB-, en el que Ra y Rb son diferentes y crean así un centro quiral. Así, de acuerdo con una realización preferida Ra y Rb en los compuestos de la invención son diferentes, y se crea así un centro quiral.

Además, el documento PCT/EP2005/005146 describe como una realización preferida compuestos en los que el sustituyente W de las benzodienonas anteriores es un grupo arilalquilo, más preferiblemente en el que W es -CRaRb-Q, en el que Ra y Rb en el conector tienen esencialmente el mismo significado que en la presente solicitud, y el sustituyente Q tiene interacciones π (pi) con el resto de benzodienona. Así pues, surge otra fuente de quiralidad cuando Ra y Rb en dicho conector son diferentes, preferiblemente en el que W es -CHRa-Q (p. ej., (-)-(S)-1-(1-feniletotoxi)-1-azaespiro[3.5]nona-5,8-dien-2,7-diona, que se describe como compuesto 5d en el documento PCT/EP2005/005146). Como se describe en el documento PCT/EP2005/005146 dichas configuraciones proporcionan un centro estereogénico que permite la selectividad o especificidad de cualquier otra reacción, distinguiendo los dos dobles enlaces de las benzodienonas mencionadas, que son productos intermedios en la síntesis de los compuestos de la invención. Esto abrirá el camino a la síntesis diastereoselectiva y/o enantioselectiva.

Por lo tanto, usando los materiales quirales descritos en los documentos PCT/EP2005/005149 y/o PCT/EP2005/005146, se pueden obtener los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos descritos en la presente invención.

Para obtener los distintos compuestos de fórmula (II), éstos o sus precursores se pueden someter a una o más etapas que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

a) reducción de la cetona a grupo hidroxilo, opcionalmente seguido de protección y/o inversión de la configuración de dicho grupo hidroxilo;

b) olefinación de la cetona para obtener un grupo alquiliden, opcionalmente seguida de dihidroxilación;

c) olefinación de la cetona para obtener un grupo alquiliden, opcionalmente seguida de dihidroxilación, y posterior protección de al menos uno de los grupos hidroxilo formados;

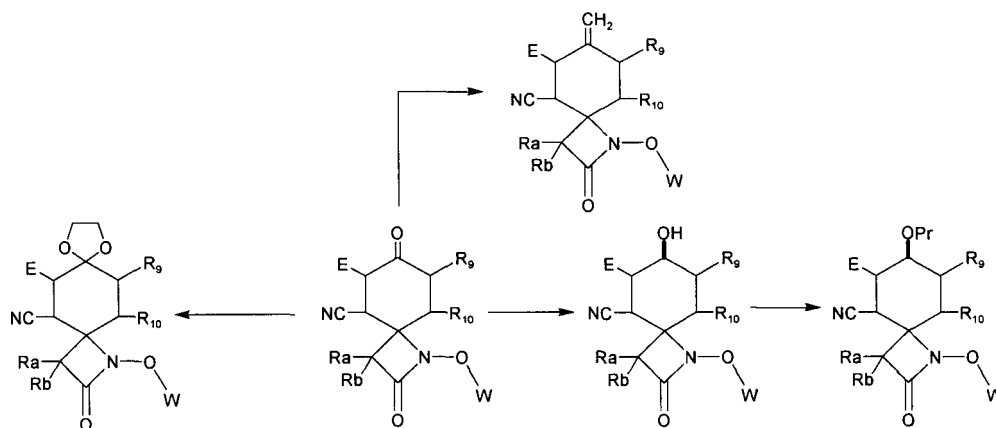
d) protección de la cetona;

e) alquilación de la cetona; y

f) aminación de la cetona.

Por ejemplo, se puede reducir la cetona de un compuesto de fórmula (IIa) a hidroxilo y posteriormente protegerlo, o se puede someter a una reacción de Wittig para obtener el derivado metileno. También puede protegerse la cetona (ver esquema 2)

Esquema 2



Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (III), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) en presencia de un hidruro. Mediante esta reacción se abre el anillo de espirolactama pudiendo obtenerse el carbono 10 como aldehído o alcohol en función de la naturaleza del hidruro y de las condiciones de reacción (por ejemplo, mediante la elección del disolvente o el número de equivalentes de hidruro). Opcionalmente, el hidroxilo resultante puede protegerse. Otra alternativa es la oxidación del aldehído o alcohol obtenido para obtener el correspondiente ácido carboxílico.

La apertura del anillo de espirolactama se realiza en presencia de un hidruro, preferiblemente, en presencia de un hidruro derivado de aluminio o boro, por ejemplo, 9-BBN, NaBH₄, DIBALH o LiAlH₄ (ver por ejemplo el capítulo 19 de "Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structures", March, J., 5th edition, Wiley-interscience). Otros hidruros y métodos no limitativos adecuados para la presente invención se describen en *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Oxidizing and Reducing Agents*. Eds; John Wiley & Sons: Baffins Lane, Chichester, 1999: 5 diborano (páginas 126-132), BH₃·SMe₂ (páginas 48-51), BH₃·THF (páginas 52-57), ((CH₃)₂-CH(CH₃))₂BH (páginas 160-163) o diisopinicamfenilborano (páginas 146-149).

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (IV), 10 estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, que comprende

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (IIIa) en presencia de una base.

o bien,

15 (b) cuando se quiere obtener el compuesto de fórmula (IV) en el que Ra es -Se-arilo, la reacción de un compuesto de fórmula (IIIb) en presencia de halógeno-Se-arilo o arilo-Se-Se-arilo, y de una base, preferiblemente un amina cíclica, preferiblemente morfolina.

20 Los procedimientos (a) y (b) para la obtención de compuestos de fórmula (IV) también pueden utilizarse para obtener los compuestos de fórmula (V), dependiendo de la base utilizada. Esto constituye también aspectos adicionales de presente invención. En algunos casos se obtienen exclusivamente los compuestos de fórmula (V) o exclusivamente los compuestos de fórmula (IV), y en otras ocasiones mezclas de ambos (ver ejemplos 7 y 8 más abajo).

25 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (V) resultan formalmente de la eliminación de HBr de un compuesto de fórmula (IV). Por tanto, condiciones más vigorosas (mayor temperatura, bases más fuertes, exceso de bases, mayores tiempos de reacción, etc..) deberían favorecer la formación de compuestos de fórmula (V). Como se ve al comparar los ejemplos 7 y 8, una exposición más prolongada a la base (ejemplo 8) y/o el exceso de la misma favorece la 30 eliminación y por tanto la formación de los compuestos de fórmula (V). Por otro lado, bases más débiles no pueden efectuar la eliminación y favorecen la formación de compuestos de fórmula (IV). Otras condiciones que pueden favorecer la formación de compuestos de fórmula (IV) son el uso de menor cantidad de base y menores tiempos de reacción.

35 Según una realización particular, la base selecciona del grupo que consiste en fosfacenos (P1, P2, P3 y P4) y bases relacionadas como la base de Verkade; DBU; DABCO; aminas alifáticas cíclicas como la piridina, 4-dimetilaminopiridinapiperidina o la morfolina; trialquilaminas como la trietilamina o la diisopropilamina. De acuerdo con una realización particular, dichas aminas se soportan sobre soportes poliméricos. De acuerdo con una realización particular la base es DBU.

40 En una realización particular, el compuesto de fórmula (V) o de fórmula (IV) obtenido se hace reaccionar en medio ácido en presencia de un reactivo que se selecciona del grupo formado por HOR₆, HSR₆, Se-arilo, arilo-Se-Se-arilo, HN(R₆)₂, N(R₆)₃ y -NHR₇,

45 en donde

R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

50 R₇ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo, O-(C=O)-alquilo, O-(C=O)-arilo y O-(C=O)- arilalquilo.

55 Esta realización permite el intercambio del grupo Y, para luego obtener distintos derivados. La naturaleza de dicho medio ácido no es de especial importancia, y cualquier sistema ácido es apropiado. Ejemplos no limitantes de sustancias que pueden dar lugar a un medio ácido son el ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) o similares (por ejemplo, 60 Ácido camforsulfónico), ácidos inorgánicos como el clorhídrico o el sulfúrico, o materiales ácidos como algunas zeolitas. Dichos ácidos pueden estar soportados en soportes poliméricos.

Un aspecto adicional de la presente invención es un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VI), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) en 65 medio ácido en presencia de un reactivo que se selecciona del grupo formado por HOR₆, HSR₆, Se-arilo, arilo-Se-Se-arilo, HN(R₆)₂, N(R₆)₃ y -NHR₇, en donde R₆ y R₇ son tal y como se han definido arriba.

Esta reacción puede también producir compuestos de fórmula (IX), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, procedimiento que también constituye un aspecto de la invención. Ver ejemplo 11 más abajo.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VII), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con una base. Dicha reacción supone la eliminación del grupo Y, y será por lo tanto más efectiva cuanto mejor grupo saliente sea Y. En una realización particular, la reacción se realiza sobre un compuesto de fórmula (V) en donde Y es un grupo amonio, es decir, un grupo de fórmula $-N(R_6)_3$.

Un aspecto adicional de la presente invención es un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VIII), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) en medio ácido en presencia de un reactivo que se selecciona del grupo formado por HOR_6 , HSR_6 , Se-arilo, arilo-Se-Se-arilo, $HN(R_6)_2$, $N(R_6)_3$ y $-NHR_7$, en donde R_6 y R_7 son tal y como se han definido arriba.

En una realización particular, los procedimientos descritos comprenden también la desprotección simultánea de R_9 y R_{10} .

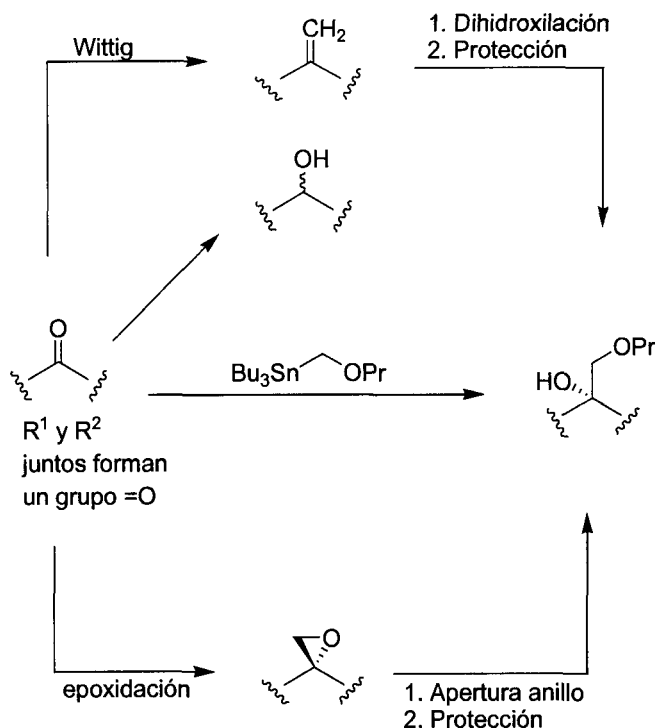
En una realización particular, los procedimientos descritos comprenden la introducción de un grupo -Se-arilo, preferiblemente mediante el uso de bromuro de fenilselenio, en la posición 9, y opcionalmente su posterior reacción con un grupo de fórmula OR_8 , en donde R_8 se selecciona del grupo formado por $-(C=O)R_6$ y $-NHR_6$, en donde R_6 es tal y como se ha definido arriba.

Otras Reacciones

Los compuestos de la invención pueden comprender distintos grupos hidroxilo, cuya configuración puede invertirse mediante una reacción de Mitsunobu. Por ejemplo ver (Mitsunobu, O.; *Synthesis*, 1, **1981**).

En los compuestos de fórmula (II), (III), (VI), (VIII) y (IX) se pueden dar distintas combinaciones para los grupos R_1 y R_2 , todas las cuales se pueden obtener mediante la secuencia de reacciones descritas en PCT/EP2005/005146 and PCT/EP2005/005149, cuyo contenido se incorpora por referencia. Por ejemplo, ver esquema 3.

Esquema 3



La presencia de grupos hidroxilo vecinales permite la protección simultánea de dos o más hidroxilos. Esto puede conseguirse mediante el uso de acetales, tales como los acetales del isopropilideno, ciclohexileno, ciclopentenilo, arilmetileno, difenilmetileno, 1,2-diacetales tales como diespirocetales, ciclohexano-1,2-diacetales, butano-2,3-diacetales, sililenos, 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilidenos o N,O-acetales. Ejemplos adicionales de grupos protectores de dioles pueden encontrarse en libros de referencia como Greene and Wuts' "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999. También pueden formarse borolanos sobre dos grupos hidroxilo vecinales, por ejemplo utilizando ácido fenil borónico.

Una vez obtenidos los compuestos de fórmula (VI), (VIII) o (IX) en los que X es -CN, es fácil obtener el correspondiente aldehído por reducción, por ejemplo con DIBAL (ver ejemplo 13).

La invención se ilustrará con más detalle mediante los ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de las reivindicaciones.

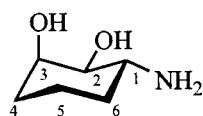
Ejemplos

Abreviaturas y Acrónimos (obtenido de Guía para Autores; Abreviaturas y Acrónimos *J. Org. Chem.* **2008**, 78, 10A)

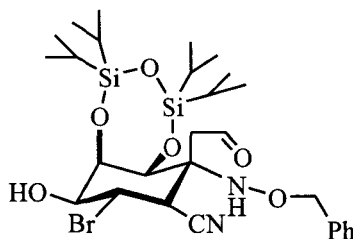
Ac:	acetilo	M⁺:	pico molecular
Bn:	bencilo	Me:	metilo
Bu:	butilo	mg:	miligramo
cat.:	catalítico	ml:	mililitro
¹³C-RMN	resonancia magnética nuclear	mmol:	milimol
de carbono		m/z:	relación masa/carga
d:	doblete	P.f.:	punto de fusión
DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	ppm:	partes por millón
dd:	doblete de dobletes	Ph:	fenilo
ddd:	doblete de doblete de dobletes	Pyr:	piridina
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida	Rto.:	rendimiento
DMSO:	dimetilsulfóxido	s:	singlete
dt:	doblete de tripletes	sat.:	disolución acuosa saturada
Et:	etilo	t:	triplete
g:	gramo	t.a.:	temperatura ambiente
Hz:	hertzio	TBAF:	fluoruro de tetrabutilamonio
IR:	espectroscopía de infrarojo	TBDMS:	<i>tert</i> -butildimetilsililo
J:	constante de acoplamiento	TfO:	trifluorometanosulfonato
LRMS:	espectroscopía de masas de baja resolución	THF:	tetrahidrofurano
m:	multiplete	TMS:	trimetilsililo
M:	molaridad	Ts:	<i>p</i> -toluensulfonilo (Tosilo)
mM:	milimolar	<i>p</i>-TsOH:	ácido <i>p</i> -toluensulfónico

Nomenclatura y Numeración

Las estructuras de tipo ciclohexano se nombrarán en los ejemplos que se muestran a continuación como derivados de 2,3-dihidroxi-1-aminociclohexano y se numerarán de acuerdo a la numeración que se indica a continuación, con independencia del resto de sustituyentes que presente la molécula en cualquier posición.

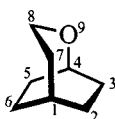


2,3-dihidroxi-1-aminociclohexano

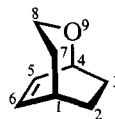


***rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-bromo-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-(2-oxoetil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo**

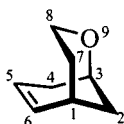
Las estructuras bicíclicas no espiránicas sintetizadas, se nombrarán y numerarán como se indica a continuación, que no coincide con las reglas establecidas por la IUPAC



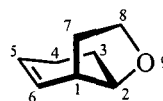
9-oxabicyclo[3.2.2]nonano



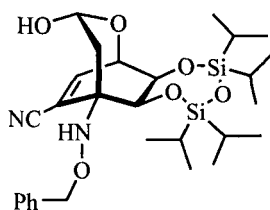
9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno



9-oxabicyclo[3.3.1]non-5-eno



9-oxabicyclo[4.3.0]non-5-eno



***rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo**

Mientras no se indique lo contrario, los productos quirales sintetizados son racémicos (*rac*) y se representarán gráficamente mediante la figura de uno de sus enantiómeros.

Materiales y Métodos

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argón, excepto las indicadas en cada caso. Los reactivos y disolventes utilizados provienen de las casas comerciales *Aldrich*, *Fluka*, *Merck*, *Sigma*, *Acros*, *Lancaster*, *SDS* o *Scharlau*, y fueron purificados por procedimientos habituales (ver Armarego, W. L.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.) cuando fue necesario.

Los disolventes empleados fueron destilados y secados bajo atmósfera de argón como se indica a continuación: CH₂Cl₂, tolueno, benceno, DMSO y DMF sobre CaH₂ (posteriormente se utilizó benceno y DMF secos comercializados por *Aldrich* y *Fluka*, respectivamente); THF (presecado con KOH) y Et₂O sobre Na/benzofenona; CH₃CN, EtOH y MeOH sobre tamiz molecular de 4 Å de diámetro de poro (previamente activado a 150°C). El CCl₄ comercializado por *Merck* se utilizó sin destilar. El dioxano se desgasificó pasando una corriente de argón antes de ser utilizado.

La Et₃N, *i*-Pr₂EtN, *i*-Pr₂NH y piridina fueron destiladas bajo atmósfera de argón sobre CaH₂. Se utilizó el *n*-BuLi comercializado por *Aldrich* como una disolución 1.6 M en hexanos. El *m*-CPBA comercializado al 57-80% en peso por *Aldrich* se utilizó considerando que su pureza era del 57%. El NaH (al 60% en aceite mineral) fue lavado dos veces con hexano bajo atmósfera de argón inmediatamente antes de ser utilizado. La *Celita* utilizada fue *Celita-545* comercializada por *SDS*.

Se utilizó DBU-polimer bound comercializada por *Aldrich*, con referencia 595128.

La purificación de los productos de reacción se realizó por cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash), utilizando como fase estacionaria gel de sílice 60 *Merck* (con un tamaño de partícula 230-400 mesh) y como fase móvil disolventes previamente destilados. El eluyente empleado se indica en cada caso y las proporciones de la mezcla de disolventes utilizadas son siempre volumen/volumen.

El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en placa fina (TLC), empleando cromatofolios de gel de sílice 60 *F₂₅₄* comercializados por *Merck*. El revelado de las placas se realizó empleando vapores de yodo, disolución de 2,4-dinitrofenilhidracina al 2% en EtOH (con un 0.04% en volumen de H₂SO₄ 97%), disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en EtOH y visor de luz UV (254 y 366 nm).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C (completamente desacoplados) se realizaron a temperatura ambiente en el disolvente indicado en cada caso (CDCl₃, CD₃OD y DMSO-*d*₆) empleando los siguientes aparatos: *Varian Gemini-200* (200 MHz), *Varian INOVA-300* (300 MHz), *Bruker Avance-300* (300 MHz) y *Varian INOVA-400* (400 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ, ppm), utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente: CDCl₃, 7.26 ppm (¹H-RMN) y 77.0 ppm (¹³C-RMN); CD₃OD, 3.31 ppm (¹H-RMN) y 49.0 ppm (¹³C-RMN).

Los espectros ¹H-RMN se describen indicando el número de protones y la multiplicidad *aparente* de cada señal. Las constantes de acoplamiento (*J*) son las *aparentes* y se expresan en Hz. Se han empleado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete) y m (multiplete).

La asignación de las señales de RMN están apoyadas en técnicas de doble resonancia y experimentos bidimensionales: DEPT (*Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer*), HMBC (*Heteronuclear Multiple-Bond Connectivities*), HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*) y nOesy (*nuclear Overhauser effect spectroscopy*).

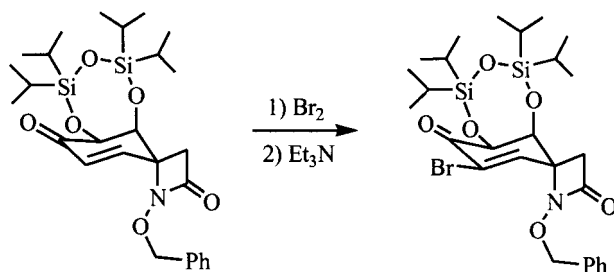
Los puntos de fusión (P.f.) se midieron en un microscopio *Kofler* marca *Reichert*.

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en los espectrofotómetros *Perkin-Elmer* modelos 681 y *FT-IR Spectrum One*, y las frecuencias (ν) de los máximos de absorción se expresan en cm⁻¹. Las muestras se analizaron como películas entre cristales de NaCl o en pastillas de KBr.

Los espectros de masas de baja resolución (*LRMS*) se registraron: (1) por inyección directa de la muestra en un espectrofotómetro *Hewlett Packard 5973 MSD* usando la técnica de ionización por impacto electrónico (*EI*) con una energía de ionización de 70 eV; o (2) en un espectrofotómetro *Hewlett Packard LCMS 1100 MSD* (analizador cuadrupolar acoplado a un HPLC) usando la técnica de ionización química por electroespray (*API-ES*) en modos positivo o negativo, aplicando un voltaje capilar de 4000 V, una temperatura de secado de 330°C y usando como portador una mezcla [1:1] H₂O/MeOH con 1% AcOH. Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (*m/z*) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto al pico base (100%). El pico molecular se especifica como M⁺.

Ejemplo 1

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-8-bromo-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildixiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona



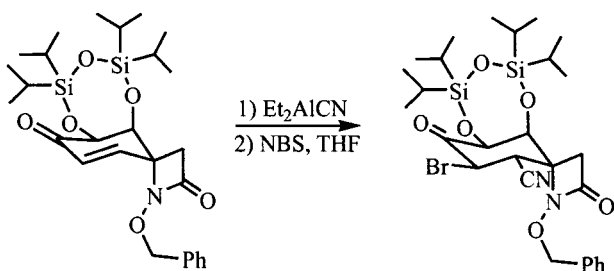
Sobre una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildixiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (200 mg, 0.376 mmol, 1.0 eq) en CH₂Cl₂ (1 ml) se adicionó a 0°C una disolución de Br₂ (64.9 mg, 0.40 mmol, 1.08 eq.) en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó gota a gota Et₃N (57.08 mg, 0.564 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O, se filtró a través de *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt; 6:1), obteniéndose (210 mg; rto.: 92%) *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-8-bromo-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil dixiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona como un aceite marrón.

¹H-RMN (δ): 7.37 (5H, m, Ar-H); 6.40 (1H, s); 4.96 (1H, m); 4.84 (1H, d, *J* = 3.0 Hz); 4.41 (1H, d, *J* = 3.0 Hz); 3.21 (1H, d, *J* = 14.2 Hz); 2.61 (1H, d, *J* = 14.2 Hz); 1.04 (28H, m).

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 609 (M-H)⁺, 611 (M+H)⁺, 612 (M+2H)⁺, 628 (M+H₂O)⁺, 629 (M+H₂O+H)⁺.

Ejemplo 2

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-8-bromo-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildixiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona



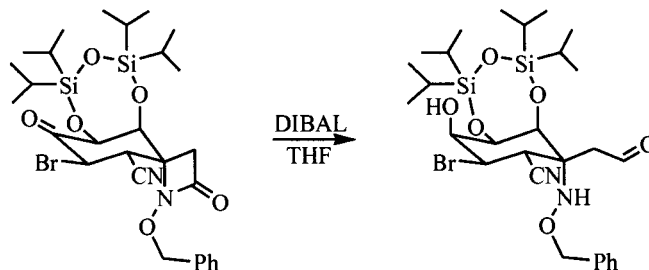
Sobre una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-1-benciloxi-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildixiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]non-8-eno-2,7-diona (2 g, 3.76 mmol, 1.0 eq) en THF (30 ml) se adicionó a 0°C Et₂AlCN (501.48 mg, 4.512 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó NBS (1.003 g, 5.64 mmol, 1.5 eq.), en porciones. La disolución resultante se agitó a t.a. durante 15 minutos. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O, se filtró a través de *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto, *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-8-bromo-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildixiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonano-2,7-diona, se empleó en la siguiente reacción sin purificar (el rendimiento se ha considerado cuantitativo).

¹H-RMN (δ): 7.46 (5H, m, Ar-H); 5.30 (1H, d, *J* = 11.1 Hz); 5.19 (1H, d, *J* = 11.1 Hz); 5.07 (1H, dd, *J* = 1.1, 2.3 Hz); 4.34 (1H, d, *J* = 2.3 Hz); 4.22 (1H, dd, *J* = 1.1, 12.6 Hz); 3.88 (1H, d, *J* = 12.6 Hz); 3.06 (1H, d, *J* = 14.5 Hz); 2.85 (1H, d, *J* = 14.5 Hz); 1.25-0.82 (28H, m).

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 581 (M-Br+Na)⁺, 661 (M+Na+H)⁺.

Ejemplo 3

Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-bromo-1-(2-oxoetil)-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo



Sobre una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-8-bromo-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildixiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2,7-diona (2.39 g, 3.76 mmol, 1 eq.) en THF (50 ml) se adicionó, a 0°C, DIBAL (2.169 g, 15.04 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó AcOEt (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos. A continuación se añadió H₂O (30 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 20 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose (866 mg, rto.: 32%) *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-bromo-1-(2-oxoetil)-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo como un sólido blanco.

Pf.: 103-104°C.

¹H-RMN (δ): 9.74 (1H, s); 7.36 (5H, m, Ar-H); 6.07 (1H, s); 4.77 (1H, d, *J* = 11.7 Hz); 4.68 (1H, d, *J* = 11.7 Hz); 4.49 (1H, m); 4.35 (1H, dd, *J* = 2.5, 11.8 Hz); 4.16 (1H, m); 4.15 (1H, m); 3.54 (1H, d, *J* = 11.8 Hz); 3.50 (1H, d, *J* = 18.5 Hz); 2.91 (1H, d, *J* = 4.6 Hz); 2.87 (1H, d, *J* = 18.5 Hz); 1.047 (28H, m).

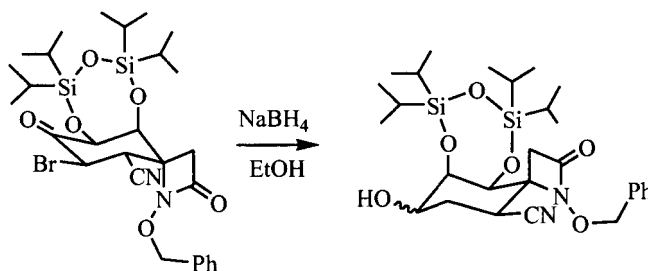
¹³C-RMN (δ): 199.3, 136.2, 128.8, 128.5, 128.3, 118.3, 76.7, 73.1, 72.5, 71.3, 66.1, 47.6, 43.7, 36.3, 17.6, 17.4, 17.4, 17.2, 17.1, 17.1, 17.0, 17.0, 13.9, 13.4, 13.0, 12.5.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 641 (M+H)⁺, 1304 (2M+Na+H)⁺.

IR (KBr): ν 3523, 2946, 2867, 2246, 1720, 1464, 1388, 1248, 1162, 1014, 885, 754, 698 cm⁻¹.

Ejemplo 4

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-1-benciloxi-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildixiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona



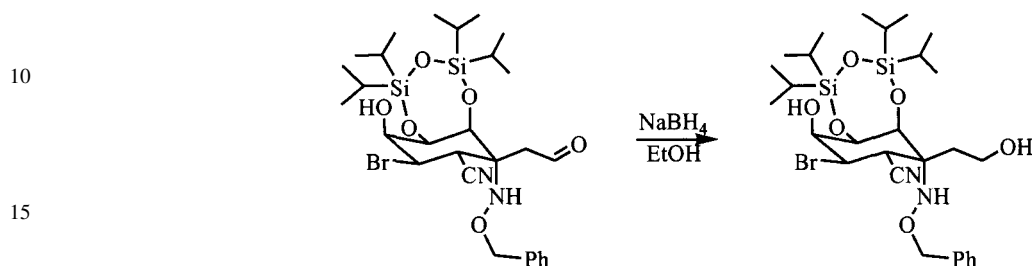
Sobre una disolución de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-1-benciloxi-8-bromo-9-ciano-5,6-dihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildixiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2,7-diona (239 mg, 0.376 mmol, 1.0 eq) en EtOH (10 ml) se adicionó, a 0°C, NaBH₄ (15.65 mg, 0.41 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó a 0°C H₂O (20 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose (44 mg, rto.: 21%) *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-1-benciloxi-9-ciano-5,6,7-trihidroxi-5,6-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropil dixiloxano-1,3-diil)-1-azaespiro[3.5]nonan-2-ona como un sólido blanco.

¹H-RMN (δ): 7.41 (5H, m, Ar-H); 5.04 (1H, d, *J* = 12.0 Hz); 4.87 (1H, d, *J* = 12.0 Hz); 4.46 (1H, m); 4.09 (1H, d, *J* = 3.1 Hz); 3.90 (1H, d, *J* = 3.1 Hz); 3.32 (1H, m); 3.10 (1H, d, *J* = 14.1 Hz); 2.66 (1H, d, *J* = 14.1 Hz); 1.69 (2H, m); 1.05 (28H, m).

LRMS (API-ES⁺): m/z 561 (M+H)⁺, 583 (M+Na)⁺, 1144 (2M+Na+H)⁺.

Ejemplo 5

- 5 Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-bromo-1-(2-hidroxi-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo



10 Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-bromo-1-(2-oxoetil)-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)-ciclohexano-6-carbonitrilo (0.4 g, 0.625 mmol, 1 eq.) en EtOH (16 ml), a 0°C, se adicionó NaBH₄ (26.0 mg, 0.687 mmol, 1.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó una disolución acuosa de NaHPO₄ 0.1 M (8 ml) y AcOEt (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 5 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 8:1), obteniéndose (330 mg, rto.: 82%) *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-bromo-1-(2-hidroxi-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo como un aceite incoloro.

20 ¹H-RMN (δ): 7.36 (5H, m, Ar-H); 5.93 (1H, s); 4.72 (2H, s, -OCH₂Ph); 4.46 (1H, d, *J* = 2.4 Hz); 4.45 (1H, dd, *J* = 2.7, 11.7 Hz); 4.33 (1H, m); 4.19 (1H, m); 3.89 (1H, m); 3.50 (1H, d, *J* = 11.7 Hz); 3.15 (1H, d, *J* = 5.6 Hz); 2.34 (1H, m); 2.26 (1H, m); 2.13 (1H, m); 1.06 (28H, m).

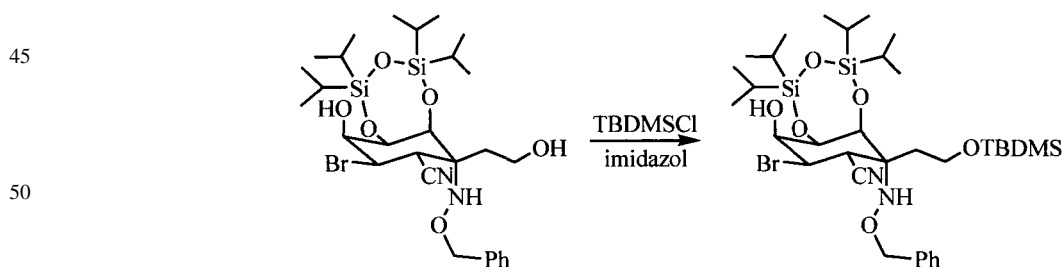
25 ¹³C-RMN (δ): 135.8, 128.7, 128.6, 128.5, 118.6, 77.0, 73.6, 73.4, 71.3, 66.3, 58.1, 49.1, 37.9, 36.3, 17.7, 17.4, 17.4, 17.3, 17.2, 17.2, 17.1, 17.1, 14.1, 13.5, 13.2.

35 LRMS (API-ES⁺): m/z 643 (M+H)⁺, 644 (M+2H)⁺, 645 (M+3H)⁺, 665 (M+Na+H)⁺, 1308 (2M+Na+H)⁺.

IR (KBr): ν 3468, 3027, 2945, 2890, 2867, 2247, 1464, 1386, 1160, 1013, 885, 697 cm⁻¹.

Ejemplo 6

- 40 Preparación de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-bromo-1-(2-*terc*-butildimetilsilioxietil)-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo



55 Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-bromo-1-(2-hidroxi-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo (330 mg, 0.514 mmol, 1 eq.) e imidazol (115 mg, 1.697 mmol, 3.3 eq.) en DMF (12 ml) se adicionó a 0°C una disolución de TBDMSCl (303 mg, 1.697 mmol, 3.3 eq.) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó H₂O (15 ml) y AcOEt (15 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 7 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de CuSO₄ sat. (3 × 15 ml) y Brine (4 × 7 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 30:1), obteniéndose (264 mg, rto.: 68%) *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-bromo-1-(2-*terc*-butildimetilsilioxietil)-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo como un aceite incoloro.

65 ¹H-RMN (δ): 7.36 (5H, m, Ar-H); 6.00 (1H, s); 4.67 (1H, d, *J* = 15.0 Hz); 4.65 (1H, d, *J* = 15.0 Hz); 4.43 (1H, s_{ancho}); 4.37 (2H, m); 4.15 (1H, m); 3.92 (2H, m); 3.52 (1H, d, *J* = 11.9 Hz); 3.21 (1H, d, *J* = 5.6 Hz); 2.32 (1H, dt, *J* = 7.4, 13.6 Hz); 2.04 (1H, dt, *J* = 6.7, 7.4 Hz); 1.06 (28H, m); 0.86 (9H, s); 0.03 (6H, s).

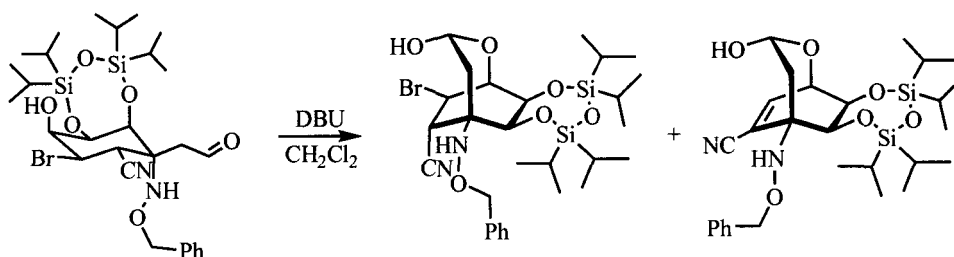
ES 2 351 025 A1

^{13}C -RMN (δ): 136.4, 128.6, 128.5, 128.3, 118.7, 77.2, 76.7, 74.3, 73.7, 71.3, 66.1, 59.3, 49.2, 37.5, 37.4, 36.1, 25.8, 18.1, 17.8, 17.4, 17.3, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 14.2, 13.4, 13.2, 13.1, -5.5.

LRMS (API-ES⁺): m/z 760 (M+2H)⁺, 782 (M+Na+H)⁺, 1540 (2M+Na+H)⁺.

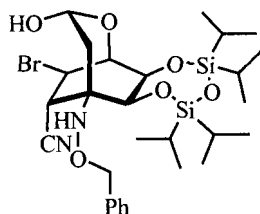
Ejemplo 7

Reacción de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-bromo-1-(2-oxoetil)-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo con DBU



Sobre una disolución de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-bromo-1-(2-oxoetil)-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo (100 mg, 0.156 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0°C se adicionó DBU (24 mg, 0.156 mmol, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de CuSO_4 (1 × 5 ml) y Brine (1 × 5 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 8:1), obteniéndose (36 mg, rto.: 36%) *rac*-(2*S*,3*S*,5*S*,6*R*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-5-bromo-2,3,8-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]nonano-6-carbonitrilo, como un aceite incoloro, y (34 mg, rto.: 39%) *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo, como un sólido blanco.

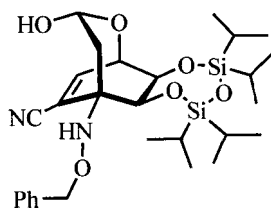
rac-(2*S*,3*S*,5*S*,6*R*,8*R*)-1-(Benciloxiamino)-5-bromo-2,3,8-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]nonano-6-carbonitrilo



^1H -RMN (δ): 7.35 (5H, m, Ar-H); 5.87 (1H, s_{ancho}); 5.47 (1H, m); 4.76 (1H, d, $J = 17.3$ Hz); 4.72 (1H, d, $J = 17.3$ Hz); 4.61 (1H, dd, $J = 2.5, 11.7$ Hz); 4.39 (2H, m); 4.04 (1H, m); 3.60 (1H, d, $J = 11.7$ Hz); 2.66 (1H, m); 2.31 (1H, dd, $J = 5.7, 14.1$ Hz); 2.03 (1H, m); 1.03 (28H, m).

LRMS (API-ES⁺): m/z 623 (M-H₂O)⁺, 624 (M-H₂O+H)⁺, 625 (M-H₂O+2H)⁺, 665 (M+Na+H)⁺.

(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo



Pf.: 148-149°C.

ES 2 351 025 A1

¹H-RMN (δ): 7.33 (5H, m, Ar-H); 6.53 (1H, dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz); 5.87 (1H, s); 5.48 (1H, dd, $J = 5.3, 9.3$ Hz); 4.79 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 4.73 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 4.65 (2H, m); 4.43 (1H, dd, $J = 2.1, 4.9$ Hz); 3.68 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); 2.47 (1H, dd, $J = 5.3, 13.3$ Hz); 1.81 (1H, d, $J = 13.3$ Hz); 1.06 (28H, m).

¹³C-RMN (δ): 148.6, 136.5, 128.6, 128.4, 128.3, 116.2, 113.5, 99.3, 79.1, 77.4, 73.4, 72.2, 67.4, 42.4, 17.4, 17.4, 17.2, 17.2, 17.0, 17.0, 17.0, 14.0, 13.6, 12.9, 12.4.

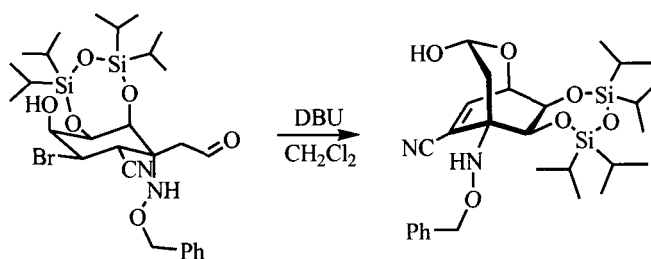
LRMS (API-ES^+): m/z 543 ($\text{M-H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺, 544 ($\text{M-H}_2\text{O}+2\text{H}$)⁺, 545 ($\text{M-H}_2\text{O}+3\text{H}$)⁺, 583 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

IR (KBr): ν 3448, 3275, 2946, 2867, 2233, 1639, 1462, 1363, 1246, 1189, 1141, 1070, 1011, 884, 803, 695, 619 cm^{-1} .

Ejemplo 8

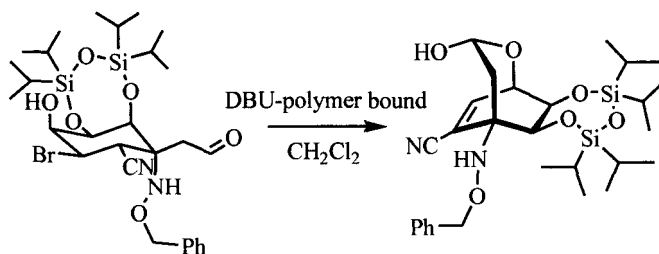
Procedimientos optimizados para la preparación de rac-(2S,3S,8R)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-2,3-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo

- Procedimiento 1



Sobre una disolución de *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S,6R)-5-bromo-1-(2-oxoetil)-2,3,4-trihidroxi-2,3-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo (214 mg, 0.333 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (4 ml) a 0°C se adicionó DBU (67 mg, 0.434 mmol, 1.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de ácido cítrico (2×5 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 8:1), obteniéndose (108 mg, rto.: 58%) *rac*-(2S,3S,8R)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-2,3-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo como un sólido blanco.

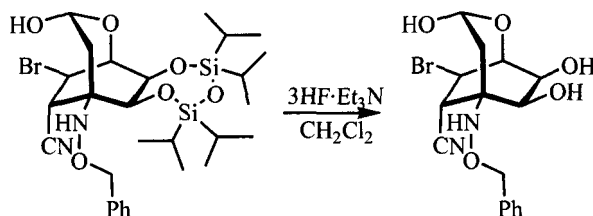
- Procedimiento 2



Sobre una mezcla de *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S,6R)-5-bromo-1-(2-oxoetil)-2,3,4-trihidroxi-2,3-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo (553 mg, 0.862 mmol, 1 eq.) y DBU-polymer bound (1.5 g, 1.724 mmol, 2.0 eq.) a 0°C se adicionó CH_2Cl_2 (11 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla se filtró en un büschner con AcOEt, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 8:1), obteniéndose (256 mg, rto.: 53%) *rac*-(2S,3S,8R)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-2,3-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo como un sólido blanco.

Ejemplo 9

Preparación de *rac*-(2*S*,3*S*,5*S*,6*R*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-5-bromo-2,3,8-trihidroxi-9-oxabicyclo[3.2.2]nonano-6-carbonitrilo



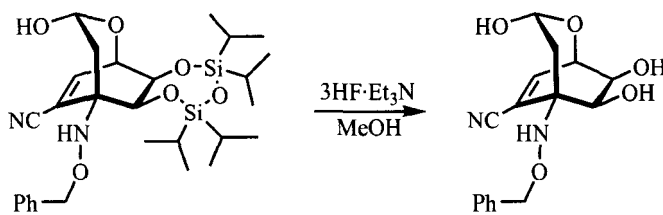
Sobre una disolución de *rac*-(2*S*,3*S*,5*S*,6*R*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-5-bromo-2,3,8-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]nonano-6-carbonitrilo (31 mg, 0.054 mmol, 1 eq.) en MeOH (3 ml) se adicionó 3HF·Et₃N (310 mg, 1.928 mmol, 36 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó una disolución acuosa de Na₂HPO₄ (0.1 M, 3 ml) y AcOEt (6 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 5 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 1:8), obteniéndose (8 mg, rto.: 37%) *rac*-(2*S*,3*S*,5*S*,6*R*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-5-bromo-2,3,8-trihidroxi-9-oxabicyclo[3.2.2]nonano-6-carbonitrilo.

¹H-RMN (δ): 7.34 (5H, m); 5.94 (1H, *s*_{ancho}); 5.56 (1H, m); 4.71 (2H, m); 4.63 (1H, m); 4.49 (1H, m); 4.21 (2H, m); 3.82 (1H, m); 3.53 (1H, m); 3.44 (1H, d, *J* = 11.9 Hz); 3.24 (1H, m); 2.26 (1H, m); 2.04 (1H, m).

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 381 (M-H₂O)⁺, 421 (M+Na)⁺.

Ejemplo 10

Preparación de *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo



Sobre una disolución de *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo (50 mg, 0.089 mmol, 1 eq.) en MeOH (5 ml) se adicionó 3HF·Et₃N (517 mg, 3.209 mmol, 36 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó una disolución acuosa de Na₂HPO₄ (0.1 M, 5 ml) y AcOEt (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 4 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 1:8), obteniéndose (26 mg, rto.: 93%) *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo.

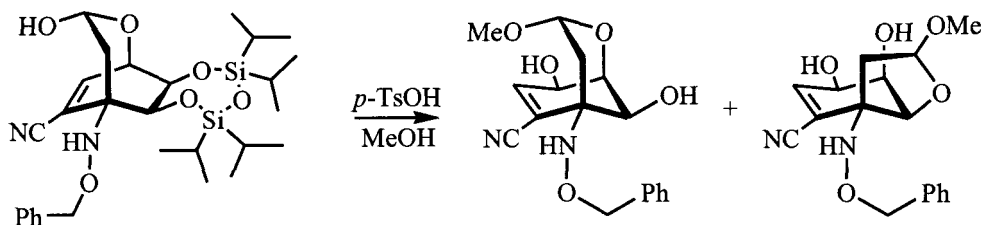
¹H-RMN (δ): 7.31 (5H, m); 6.64 (1H, *s*_{ancho}); 5.54 (1H, d, *J* = 5.1 Hz); 4.71 (3H, m); 4.33 (1H, m); 4.17 (1H, m); 2.58 (1H, *s*_{ancho}); 2.31 (1H, dd, *J* = 5.1, 13.8 Hz); 1.93 (1H, d, *J* = 13.8 Hz);

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 301 (M-H₂O)⁺, 319 (M+H)⁺, 341 (M+Na)⁺.

Ejemplo 11

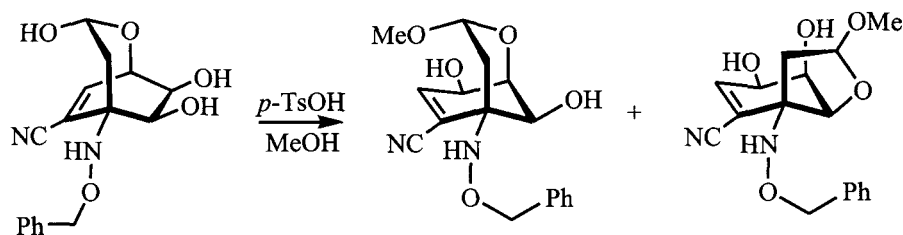
Preparación de *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,4-dihidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]non-5-eno-6-carbonitrilo

- Procedimiento 1



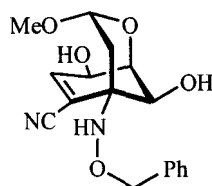
Sobre una disolución de *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo (102 mg, 0.182 mmol, 1 eq.) en MeOH (7 ml) a temperatura ambiente se adicionó *p*-TsOH (cat.). La mezcla resultante se agitó a 55-60°C durante 36 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 1:2), obteniéndose (51 mg, rto.: 84%) *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,4-dihidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]non-5-eno-6-carbonitrilo y (3 mg, rto.: 5%) *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,8*S*)-1-(benciloxiamino)-2,4-dihidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[4.3.0]non-5-eno-6-carbonitrilo, ambos como un aceite incoloro.

- Procedimiento 2



Sobre una disolución de *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo (82 mg, 0.257 mmol, 1 eq.) en MeOH (55 ml) a temperatura ambiente se adicionó *p*-TsOH (cat.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 1:2), obteniéndose (70 mg, rto.: 82%) *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,4-dihidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]non-5-eno-6-carbonitrilo y (4 mg, rto.: 5%) *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,8*S*)-1-(benciloxiamino)-2,4-dihidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[4.3.0]non-5-eno-6-carbonitrilo, ambos como un aceite incoloro.

rac-(2*S*,3*R*,4*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,4-dihidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]non-5-eno-6-carbonitrilo



¹H-RMN (δ): 7.34 (5H, m, Ar-H); 6.66 (1H, dd, $J = 0.9, 2.7$ Hz); 6.23 (1H, s); 5.10 (1H, dd, $J = 0.7, 5.2$ Hz); 4.70 (2H, s); 4.66 (1H, d, $J = 3.4$ Hz); 4.30 (1H, m); 4.18 (1H, m); 3.36 (3H, s); 2.70 (1H, d, $J = 10.7$ Hz); 2.52 (1H, d, $J = 3.9$ Hz); 2.26 (1H, dd, $J = 5.2, 13.9$ Hz); 2.01 (1H, d, $J = 13.9$ Hz).

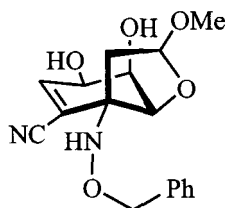
ES 2 351 025 A1

^{13}C -RMN (δ): 146.6, 136.8, 128.6, 128.4, 128.1, 116.7, 116.5, 104.5, 80.1, 77.4, 69.8, 67.1, 67.0, 55.2, 41.8, 29.6, 29.5.

LRMS (API-ES⁺): m/z 301 (M-OMe)⁺, 333 (M+H)⁺, 355 (M+Na)⁺.

IR (KBr): ν 3437, 3030, 2930, 2225, 1639, 1458, 1365, 1122, 1095, 1034, 924, 753 cm^{-1} .

rac-(2*S*,3*R*,4*S*,8*S*)-1-(benciloxiamino)-2,4-dihidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[4.3.0]non-5-eno-6-carbonitrilo



^1H -RMN (δ): 7.32 (5H, m); 6.66 (1H, dd, $J = 1.0, 2.6$ Hz); 5.16 (1H, t, $J = 4.9$ Hz); 4.72 (2H, m); 4.50 (1H, d, $J = 2.8$ Hz); 4.31 (1H, m); 4.11 (1H, m); 3.91 (1H, m); 3.45 (3H, s); 2.15 (2H, d, $J = 4.9$ Hz).

^{13}C -RMN (δ): 147.3, 136.7, 128.5, 128.4, 128.2, 116.4, 115.6, 106.1, 81.9, 77.2, 69.5, 67.7, 67.5, 56.5, 41.8.

LRMS (API-ES⁺): m/z 301 (M-OMe)⁺, 333 (M+H)⁺, 355 (M+Na)⁺.

IR (KBr): ν 3419, 3236, 2925, 2851, 2224, 1454, 1367, 1032, 891, 753 cm^{-1} .

Ejemplo 12

Preparación de *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-hidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]non-5-eno-6-carbonitrilo



Sobre una disolución de *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,4-dihidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]non-5-eno-6-carbonitrilo (42 mg, 0.126 mmol, 1 eq.) e imidazol (25.8 mg, 0.379 mmol, 3.0 eq.) en DMF (3 ml) se adicionó a 0°C una disolución de TBDMSCl (57.15 mg, 0.379 mmol, 3.0 eq.) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó H₂O (15 ml) y AcOEt (15 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 × 7 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de CuSO₄ sat. (2 × 15 ml) y Brine (1 × 7 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose (39 mg, rto.: 70%) *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-hidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]non-5-eno-6-carbonitrilo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (δ): 7.31 (5H, m); 6.41 (1H, m); 6.39 (1H, s_{ancho}); 5.14 (1H, d, $J = 5.2$ Hz); 4.73 (2H, s); 4.70 (1H, d, $J = 3.5$ Hz); 4.36 (1H, m); 4.05 (1H, m); 3.35 (3H, s); 2.36 (1H, dd, $J = 5.4, 13.5$ Hz); 1.97 (1H, d, $J = 13.5$ Hz); 0.90 (9H, s); 0.11 (3H, s); 0.09 (3H, s).

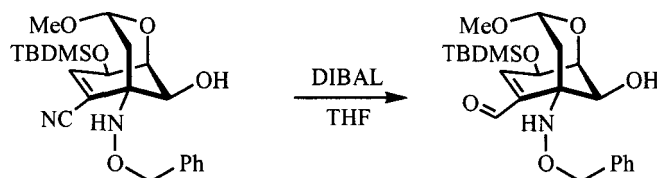
^{13}C -RMN (δ): 147.2, 137.3, 128.8, 128.7, 128.3, 117.1, 116.6, 105.6, 79.3, 77.6, 71.9, 69.2, 67.1, 55.5, 41.4, 25.9, 18.3, -4.6, -4.7.

LRMS (API-ES⁺): m/z 415 (M-OMe)⁺, 469 (M+Na)⁺.

IR (KBr): ν 3487, 3261, 2953, 2929, 2857, 2224, 1725, 1471, 1362, 1255, 1124, 1062, 1044, 895, 839 cm^{-1} .

Ejemplo 13

Preparación de *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2-hidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]non-5-eno-6-carbaldehído



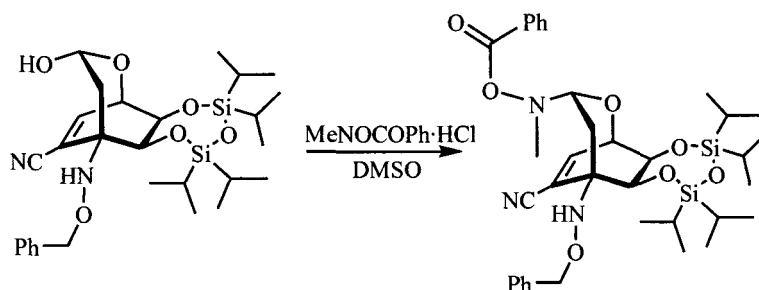
Sobre una disolución de *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2-hidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]non-5-eno-6-carbonitrilo (33 mg, 0.074 mmol, 1 eq.) en THF (2 ml) se adicionó a 0°C DIBAL (21.3 mg, 0.148 mmol, 2.0 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó a 0°C AcOEt (2 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos. A continuación se adicionó NaCl sat. (8 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 5 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose (8 mg, rto.: 32%) *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-2-hidroxi-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]non-5-eno-6-carbaldehído, y se recuperó producto de partida (8 mg).

¹H-RMN (δ): 9.44 (1H, s); 7.34-7.20 (5H, m); 6.51 (1H, dd, *J* = 1.6, 3.3 Hz); 6.44 (1H, *s*_{ancho}); 5.18 (1H, d, *J* = 5.4 Hz); 4.63 (1H, d, *J* = 11.1 Hz); 4.63 (1H, d, *J* = 3.46 Hz); 4.52 (1H, d, *J* = 11.1 Hz); 4.51 (1H, m); 4.09 (1H, m); 3.40 (3H, s); 2.32 (1H, m); 2.27 (1H, d, *J* = 14.1 Hz); 2.16 (1H, dd, *J* = 5.4, 14.1 Hz); 0.92 (9H, s); 0.13 (3H, s); 0.12 (3H, s).

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 418 (M-OMe)⁺, 450 (M+H)⁺, 473 (M+H+Na)⁺, 880 (2M-H₂O)⁺.

Ejemplo 14

Preparación de *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-8-(benzoiloxi(metil)amino)-2,3,8-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo



Sobre una disolución del *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3,8-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo (70 mg, 0.124 mmol, 1 eq.) en DMSO (1.5 ml) se adicionó el clorhidrato de la *N*-metil-*O*-benzoilhidroxilamina (46.8 mg, 0.249 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó AcOEt (10 ml), se lavó con Brine (2 × 3 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose (41 mg, rto.: 47%) *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-8-(benzoiloxi(metil)amino)-2,3,8-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo como un sólido blanco.

¹H-RMN (δ): 8.01 (2H, m); 7.57 (1H, m); 7.42 (2H, m); 7.27 (5H, m); 6.64 (1H, *s*_{ancho}); 5.50 (1H, dd, *J* = 1.7, 3.4 Hz); 5.06 (1H, m); 4.72 (1H, m); 4.64 (2H, m); 4.49 (1H, m); 2.88 (3H, s); 2.50 (1H, dd, *J* = 7.8, 14.2 Hz); 1.96 (1H, dd, *J* = 2.4, 14.2 Hz); 1.01 (28H, m).

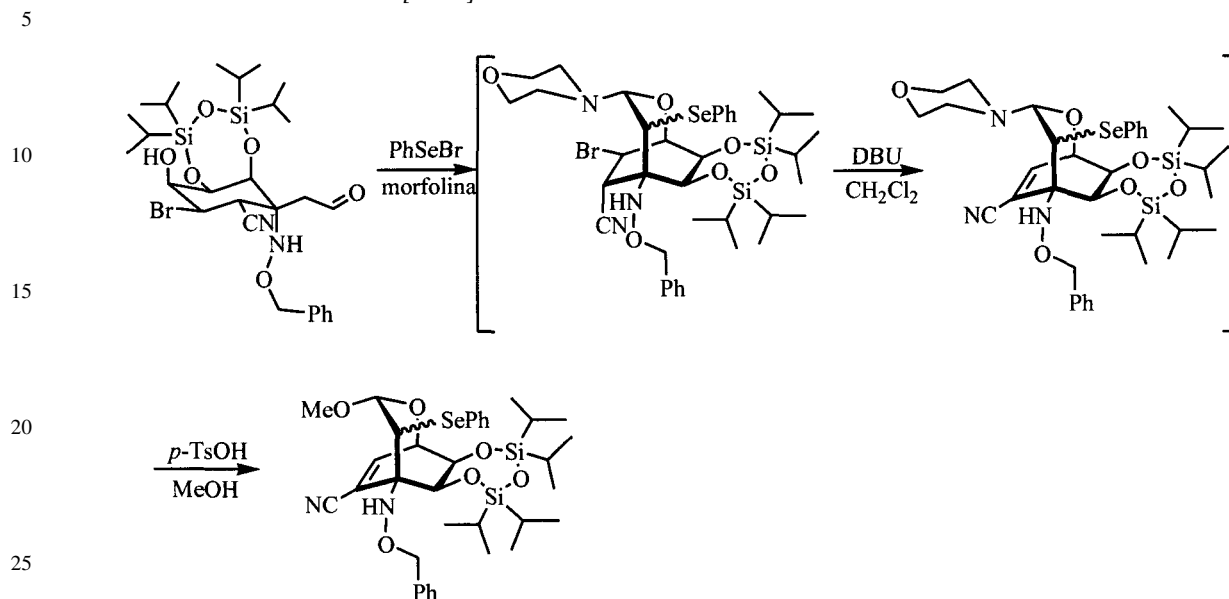
¹³C-RMN (δ): 164.8, 148.1, 137.2, 133.4, 129.6, 128.8, 128.5, 128.3, 127.9, 116.9, 114.9, 96.5, 79.4, 77.2, 74.7, 72.2, 67.3, 41.7, 38.4, 17.5, 17.4, 17.2, 17.1, 17.0, 14.0, 13.6, 13.0, 12.6.

LRMS (API-ES⁺): *m/z* 694 (M+H)⁺, 695 (M+2H)⁺, 716 (M+Na)⁺.

IR (KBr): ν 3218, 2945, 2867, 2225, 1747, 1464, 1365, 1257, 1156, 1062, 1010, 886, 755, 707 cm⁻¹.

Ejemplo 15

Preparación de *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3-dihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-7-fenilselenil-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo



Sobre una disolución de bromuro de fenilselenio (36.7 mg, 0.156 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (2 ml) se adicionó a temperatura ambiente morfolina (27.15 mg, 0.312 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se adicionó una disolución de *rac*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*) 5-bromo-1-(2-oxoetil)-2,3,4-trihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-1-(benciloxiamino)ciclohexano-6-carbonitrilo (100 mg, 0.156 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se va formando una suspensión, que se filtra a través de silica gel, empleando CH_2Cl_2 como eluyente, y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano/ AcOEt , 15:1), obteniéndose (71 mg, rto.: 53%) *rac*-(2*S*,3*S*,5*S*,6*R*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-5-bromo-2,3-dihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-7-fenilselenil-8-morfolino-9-oxabicyclo[3.2.2]nonano-6-carbonitrilo como un aceite incoloro.

Sobre una disolución de *rac*-(2*S*,3*S*,5*S*,6*R*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-5-bromo-2,3-dihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-7-fenilselenil-8-morfolino-9-oxabicyclo[3.2.2]nonano-6-carbonitrilo (141 mg, 0.162 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (4.5 ml) a 0°C se adicionó DBU (25.11 mg, 0.162 mmol, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/ AcOEt , 8:1), obteniéndose (82 mg, rto.: 65%) *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3-dihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-7-fenilselenil-8-morfolino-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo como un aceite.

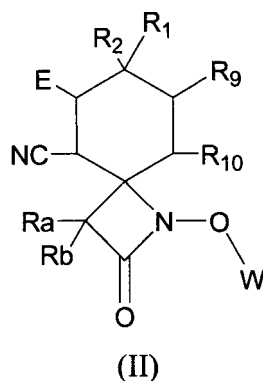
Sobre una disolución de *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3-dihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-7-fenilselenil-8-morfolino-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo (122 mg, 0.155 mmol, 1 eq.) en MeOH (6 ml) a temperatura ambiente se adicionó *p*-TsOH (cat.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/ AcOEt , 6:1), obteniéndose (42 mg, rto.: 37%) *rac*-(2*S*,3*S*,8*R*)-1-(benciloxiamino)-2,3-dihidroxi-2,3-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil)-7-fenilselenil-8-metoxi-9-oxabicyclo[3.2.2]non-5-eno-6-carbonitrilo como un aceite marrón.

^1H -RMN (δ): 7.54 (10H, m); 5.70 (1H, d, $J = 7.2$ Hz); 5.60 (1H, d, $J = 6.9$ Hz); 5.18 (1H, d, $J = 7.3$ Hz); 5.10 (1H, d, $J = 2.5$ Hz); 5.03 (2H, m); 4.95 (2H, m); 4.70 (1H, m); 4.57 (1H, m); 4.51 (1H, m); 4.46 (1H, m); 4.37 (1H, m); 4.06 (1H, m); 3.98 (1H, m); 3.67 (3H, s); 3.63 (3H, s); 3.56 (3H, s); 3.51 (3H, s); 3.34 (1H, m); 2.35 (1H, m); 1.07 (28H, m).

LRMS (API-ES^+): m/z 729 (M-H^+), 731 (M+H^+), 732 (M+2H^+), 733 (M+3H^+), 753 (M+Na^+).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,



en la que

R_1 se selecciona de hidrógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido y $NReRf$, en el que Re y Rf se selecciona cada uno de forma independiente de H, OH, OPr, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido y halógeno;

R_2 se selecciona de hidrógeno, OH, u OPr; o

R_1 y R_2 juntos forman un grupo seleccionado de $=O$, alquiliden y $-CH_2-O-Pr-O-$;

E se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, $-SeR_{13}$, $-O-NR_{13}$, $-SR_{14}$, $PO(O-\text{alquilo})_2$ y $PO(O-\text{arilo})_2$, en donde

R_{13} se selecciona del grupo que consiste en arilo y alquilo;

R_{14} se selecciona del grupo que consiste en arilo, alquilo, $-PO(O-\text{alquilo})_2$, $-PO(O-\text{arilo})_2$, $-C(=O)O-\text{alquilo}$ y $-C(=O)O-\text{arilo}$;

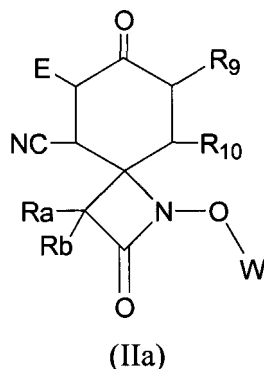
R_9 y R_{10} se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, OH, OPr y $=O$; o juntos forman un grupo $-O-Pr-O-$;

W se selecciona del grupo constituido por $-H$, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y alquenilo sustituido o no sustituido;

Ra y Rb se selecciona cada uno de forma independiente de H, OH, OPr, Se-arilo, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido y halógeno; y

Pr es un grupo protector de hidroxilo.

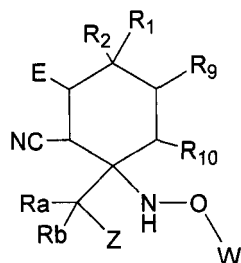
2. Un compuesto de fórmula (IIa), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,



en la que

E, R₉, R₁₀, Ra, Rb y W son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de fórmula (III), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,



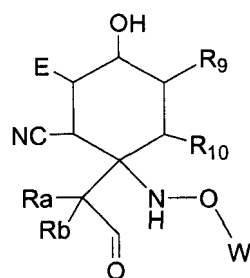
(III)

en la que

R₁, R₂, R₉, R₁₀, Ra, Rb, E y W son tal y como se definen en la reivindicación 1; y

Z es -COOH o -CHR₄R₅, en donde R₄ es hidrógeno, y R₅ es OH o OPr; o R₄ y R₅ juntos forman =O.

4. Un compuesto de fórmula (IIIa), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,

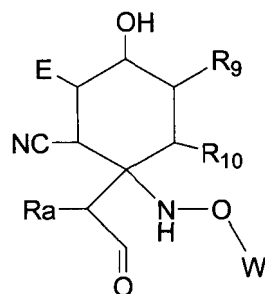


(IIIa)

en la que

R₉, R₁₀, Ra, Rb, E y W son tal y como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de fórmula (IIIb), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,

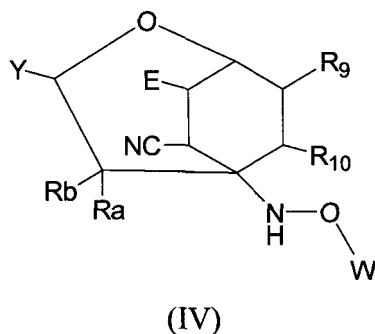


(IIIb)

en la que

R₉, R₁₀, Ra, E y W son tal y como se definen en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de fórmula (IV), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,



en la que

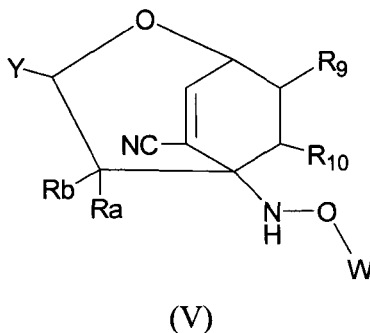
R₉, R₁₀, Ra, Rb, E y W son tal y como se definen en la reivindicación 1; e

Y se selecciona del grupo que consiste en -OR₆, -SR₆, Se-arilo, -N(R₆)₂, -N(R₆)₃ y -NHR₇,

en donde R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo, O-(C=O)-alquilo, O-(C=O)-arilo y O-(C=O)- arilalquilo.

7. Un compuesto de fórmula (V), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,



en la que

R₉, R₁₀, Ra, Rb y W son tal y como se definen en la reivindicación 1; e

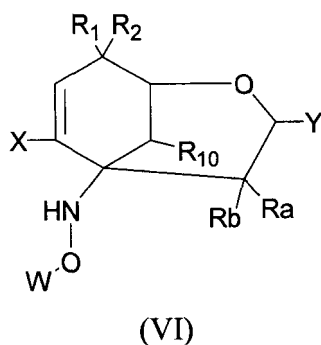
Y se selecciona del grupo que consiste en -OR₆, -SR₆, Se-arilo, -N(R₆)₂, -N(R₆)₃ y -NHR₇,

en donde R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo, O-(C=O)-alquilo, O-(C=O)-arilo y O-(C=O)- arilalquilo.

ES 2 351 025 A1

8. Un compuesto de fórmula (VI), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,



(VI)

en la que

R_1 , R_2 , R_{10} , R_a , R_b y W son tal y como se definen en la reivindicación 1;

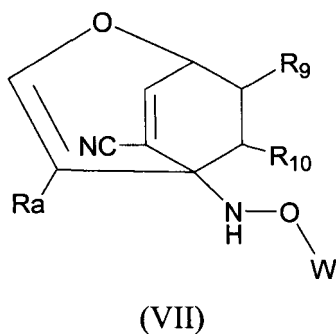
X es $-C(=O)$ o $-CN$; e

Y se selecciona del grupo que consiste en $-OR_6$, $-SR_6$, Se-arilo, $-N(R_6)_2$, $-N(R_6)_3$ y $-NHR_7$,

en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

R_7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-O$ -alquilo, $-O$ -arilo, $-O$ -arilalquilo, $O-(C=O)$ -alquilo, $O-(C=O)$ -arilo y $O-(C=O)$ - arilalquilo.

9. Un compuesto de fórmula (VII), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,

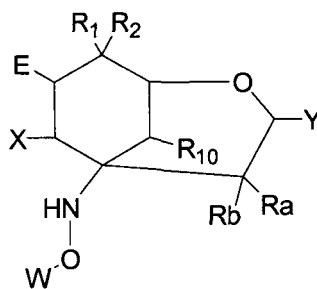


(VII)

en la que

R_9 , R_{10} , R_a y W son tal y como se definen en la reivindicación 1.

10. Un compuesto de fórmula (VIII), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,



(VIII)

en la que

E, R₁, R₂, R₁₀, Ra, Rb y W son tal y como se definen en la reivindicación 1;

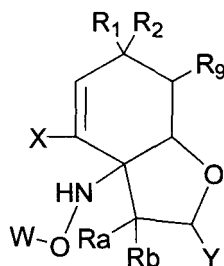
X es -C(=O) o -CN; e

Y se selecciona del grupo que consiste en -OR₆, -SR₆, Se-arilo, -N(R₆)₂, -N(R₆)₃ y -NHR₇,

en donde R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo, O-(C=O)-alquilo, O-(C=O)-arilo y O-(C=O)- arilalquilo.

11. Un compuesto de fórmula (IX), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo,



(IX)

en la que

R₁, R₂, R₉, Ra, Rb y W son tal y como se definen en la reivindicación 1

X es -C(=O) o -CN; e

Y se selecciona del grupo que consiste en -OR₆, -SR₆, Se-arilo, -N(R₆)₂, -N(R₆)₃ y -NHR₇,

en donde R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo, O-(C=O)-alquilo, O-(C=O)-arilo y O-(C=O)- arilalquilo.

ES 2 351 025 A1

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que W es arilalquilo.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en donde W es CRcRd-arilo, en el que Rc y Rd se selecciona cada uno de forma independiente de H, OH, OPr, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcóxido sustituido o no sustituido, ariloxido sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido y halógeno.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que Rc es distinto de hidrógeno y Rd es hidrógeno.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que Rc y Rd son ambos hidrógeno.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que Ra es hidrógeno y Rb se selecciona del grupo que consiste en halógeno, preferiblemente Bromo, OH, OPr y Se-arilo.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que Ra y Rb son ambos hidrógeno.

18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde Y se selecciona de OH, alcóxido, amonio y -NH(O-(C=O)-arilo).

19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde E es bromo o yodo, preferiblemente bromo.

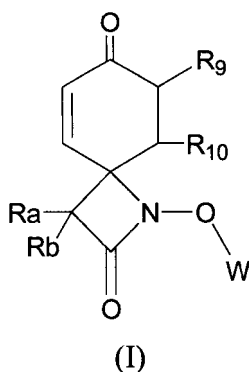
20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R₉ y R₁₀ juntos forman un grupo de fórmula -O-Si(R₁₁R₁₂)-O-Si(R₁₁R₁₂)-O-, en los que R₁₁ y R₁₂ se seleccionan de forma independiente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido.

21. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde R₁ es alquilo-OPr.

22. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde R₁ y R₂ juntos forman =O, alquiliden o -CH₂-O-Pr-O-.

23. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde R₁ es hidrógeno y R₂ es OH o OPr.

24. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (II), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, tal y como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende una secuencia A que comprende (ai) reaccionar un compuesto de fórmula (I) en presencia de una fuente de ión cianuro, y (aii) reaccionar el intermedio obtenido en presencia de un electrófilo, o una secuencia B que comprende (bi) reaccionar un compuesto de fórmula (I) en presencia de electrófilo, y (bii) reaccionar el intermedio obtenido en presencia de una fuente de ión cianuro



en la que R₉, R₁₀, Ra, Rb y W son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, que comprende adicionalmente una o más etapas que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

a) reducción de la cetona a grupo hidroxilo, opcionalmente seguido de protección y/o inversión de la configuración de dicho grupo hidroxilo;

b) olefinación de la cetona para obtener un grupo alquiliden, opcionalmente seguida de dihidroxilación;

c) olefinación de la cetona para obtener un grupo alquiliden, opcionalmente seguida de dihidroxilación, y posterior protección de al menos uno de los grupos hidroxilo formados;

d) protección de la cetona;

e) alquilación de la cetona; y

f) aminación de la cetona.

26. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (III), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, tal y como se define en la reivindicación 3, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) en presencia de un hidruro.

27. Procedimiento según la reivindicación 26, que comprende la oxidación del grupo aldehído de la posición 10 a grupo ácido.

28. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (IV), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, tal y como se define en la reivindicación 6, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIIa) en presencia de una base.

29. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (IV), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, tal y como se define en la reivindicación 6, siendo Ra un grupo -Se-arilo, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIIb) en presencia de halógeno-Se-arilo o arilo-Se-Se-arilo, y de una base, preferiblemente un amina cíclica, preferiblemente morfolina.

30. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (V), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, tal y como se define en la reivindicación 7, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIIa) en presencia de una base.

31. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (V), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, tal y como se define en la reivindicación 7, siendo Rb un grupo -Se-arilo, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIIb) en presencia de halógeno-Se-arilo o arilo-Se-Se-arilo, y de una base, preferiblemente un amina cíclica, preferiblemente morfolina.

32. Procedimiento según la reivindicación 28, 29, 30 ó 31 en donde el compuesto de fórmula (V) o de fórmula (IV) obtenido se hace reaccionar en medio ácido en presencia de un reactivo que se selecciona del grupo formado por HOR₆, HSR₆, Se-arilo, arilo-Se-Se-arilo, HN(R₆)₂, N(R₆)₃ y -NHR₇,

en donde R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo, O-(C=O)-alquilo, O-(C=O)-arilo y O-(C=O)- arilalquilo.

33. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en donde la base se selecciona del grupo que consiste en fosfacenos, DBU, DABCO, aminas alifáticas cíclicas y trialkilaminas.

34. Procedimiento según la reacción 33, en donde la base es DBU.

35. Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VI), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, tal y como se define en la reivindicación 8, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) en medio ácido en presencia de un reactivo que se selecciona del grupo formado por HOR₆, HSR₆, Se-arilo, arilo-Se-Se-arilo, HN(R₆)₂, N(R₆)₃ y -NHR₇,

en donde R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -O-alquilo, -O-arilo, -O-arilalquilo, O-(C=O)-alquilo, O-(C=O)-arilo y O-(C=O)- arilalquilo.

36. Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VII), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, tal y como se define en la reivindicación 9, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con una base.

37. Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VIII), estereoisómeros, sales o solvatos del mismo, tal y como se define en la reivindicación 10, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) en medio ácido en presencia de un reactivo que se selecciona del grupo formado por HOR_6 , HSR_6 , Se-arilo, arilo-Se-Se-arilo, $\text{HN}(\text{R}_6)_2$, $\text{N}(\text{R}_6)_3$ y $-\text{NHR}_7$,

en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

R_7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-\text{O}-\text{alquilo}$, $-\text{O}-\text{arilo}$, $-\text{O}-\text{arilalquilo}$, $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{alquilo}$, $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{arilo}$ y $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{arilalquilo}$.

38. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 37, que comprende la desprotección simultánea de R_9 y R_{10} .

39. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 38 que comprende la introducción de un grupo -Se-arilo en la posición 9, y opcionalmente su posterior reacción con un grupo de fórmula OR_8 , en donde R_8 se selecciona del grupo formado por $-(\text{C}=\text{O})\text{R}_6$ y $-\text{NHR}_6$,

en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido.

40. Uso de un compuesto de fórmula (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) como intermedio en la síntesis de TTX y análogos de la misma.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

- ②① N.º solicitud: 200901409
②② Fecha de presentación de la solicitud: **12.06.2009**
③② Fecha de prioridad: **00-00-0000**
00-00-0000
00-00-0000

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2008098916 A1 (LABORATORIOS DR. ESTEVE) 21.08.2008, compuestos I,II,V, ejemplos 4 y 10; reivindicaciones.	1-40
A	WO 2008009695 A1 (LABORATORIOS DR. ESTEVE) 24.01.2008, compuestos I,III, ejemplos 8,10,11; reivindicaciones 1-23.	1-40
A	WO 2007054517 A1 (LABORATORIOS DR. ESTEVE) 18.05.2007, compuesto II; reivindicaciones 11,24.	1-40

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
24.09.2010

Examinador
E. Dávila Muro

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 307/20 (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01)

C07D 205/12 (2006.01)

C07F 7/08 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C07F

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 24.09.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-40	SÍ NO
	Reivindicaciones _____	
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-40	SÍ NO
	Reivindicaciones _____	

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2008/098916 A1	2008
D02	WO 2008/009695 A1	2008
D03	WO 2007/054517 A1	2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a unos compuestos derivados de 1-azaespiro[3,5]nonan-2-ona-5-carbo-nitrilo de fórmula general II y IIa (reivindicaciones 1,2), así como a los compuestos correspondientes a las fórmulas generales III, IIIa, IIIb, IV, V, VI, VII, VIII y IX (reivindicaciones 3-23), que resultan de los anteriores por la apertura del anillo de espirolactama y sucesivas reacciones de transformación de los distintos sustituyentes. La invención también se refiere a los procedimientos de síntesis de estos compuestos II-IX (reivindicaciones 24-39), y a su uso como intermedios en la síntesis de la tetrodotoxina y análogos de la misma (reivindicación 40).

Los documentos D01 y D02 se consideran los más próximos al estado de la técnica al objeto de la invención reivindicada.

El documento D01 divulga unos compuestos derivados de 1-azaespiro[3,5]nonan-2-ona-5,7-carbolactona y 1-azaespiro[3,5]nonan-2-ona-5,7-sustituídos de fórmula general I, sus procedimientos de síntesis y su uso como intermedios en la obtención de tetrodotoxina. Entre otros, en D01 se divulgan los compuestos 7 y 8 (ver ejemplo 4, páginas 35-45), así como el compuesto 18 (ver ejemplo 10, páginas 57-58). El procedimiento de síntesis de estos compuestos conlleva las etapas de ataque nucleófilo del grupo carbonilo en C4 y desprotección del grupo hidroxilo en C7 (páginas 35-36) o la reducción e hidroxilación del doble enlace en C7 (páginas 57-58), según los precursores utilizados. Estos compuestos 7, 8 y 18 presentan estructuras muy próximas a los compuestos de fórmulas II y IIa de la solicitud, pero difieren en la naturaleza del sustituyente E en la posición C6.

El documento D02 divulga unos compuestos con estructura de espirolactama de fórmula general I que se someten a transposición en presencia de un reactivo ácido dando los compuestos de fórmula II, III o IV dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes en I. Entre los que se corresponden con la fórmula general III, se divulgan los compuestos 12 y 13 (ver ejemplo 8, páginas 43-46) obtenidos por apertura del anillo de espirolactama de los precursores correspondientes en condiciones ácidas. Estos compuestos están estructuralmente relacionados con los compuestos de fórmulas III-IX de la solicitud, pero difieren en la naturaleza de los sustituyentes en C5 -C6 y en la presencia del anillo de lactona condensado en C4-C9, que resulta de la reacción de los sustituyentes hidroxilo desprotegidos o protegidos con grupos lábiles en el medio ácido una vez abierto el anillo de espirolactama.

Hoja adicional

El documento D03 divulga una síntesis de tetrodotoxina en una secuencia de reacciones en las que se utilizan compuestos con estructura de espirolactama como los intermedios 1-azaespiro [3,5]nonan-2-ona-5,6,7-sustituídos de fórmula general II por incorporación de un resto guanidino previo a la formación del ortoéster. Entre otros, en D03 se divulgan los compuestos 5 y 77 (ver ejemplos 8-9, páginas 48-49), que se corresponden estructuralmente con los compuestos de fórmula II y IIa de la solicitud pero difieren en la naturaleza del sustituyente E en la posición C6.

Ninguno de los documentos citados en el Informe de Búsqueda Internacional, o cualquier combinación relevante de los mismos, divulga unos compuestos derivados de 1-azaespiro[3,5] nonan-2-ona con los sustituyentes en C5-C6 como los recogidos en las reivindicaciones 1, 2 y 12, o los compuestos derivados de los anteriores por la apertura del anillo de espirolactama y con los sustituyentes en C4-C7 y C8-C9 como los definidos en las reivindicaciones 3-23 de la solicitud. Tampoco se ha encontrado divulgados los procedimientos de obtención de estos compuestos como los recogidos en las reivindicaciones 24-39, ni su utilización como intermedios en la síntesis de tetrodotoxina y análogos según lo descrito en la reivindicación 40. Así mismo, no resultaría evidente para un experto en la materia unos compuestos con las estructuras recogidas en las fórmulas generales II-IX como intermedios alternativos en la síntesis de tetrodotoxina, a la vista de lo que se divulga en el estado de la técnica. En consecuencia, el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1-40 se considera nuevo, con actividad inventiva y aplicación industrial (Arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).